

**DIE TERATOGENE WIRKUNG VON PROPANIDID
AN DER RATTE**

Egon Robert Schwarz

1975

Aus der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Vorstand der Anaesthesie-Abteilung:

Prof. Dr. med. A. Doenicke

Direktor der Chirurgischen Poliklinik:

Prof. Dr. med. F. Holle

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON PROPANIDID
AN DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Egon Robert Schwarz

aus

Ellwangen

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Doenicke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7.10.1975



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung des Verfassers	1
2. Inhaltsverzeichnis	1
3. Vorwort des Verfassers	2
4. Inhaltsverzeichnis	2
5. Inhaltsverzeichnis	3
6. Inhaltsverzeichnis	3
7. Inhaltsverzeichnis	3
8. Inhaltsverzeichnis	3
9. Inhaltsverzeichnis	3
10. Inhaltsverzeichnis	3
11. Inhaltsverzeichnis	3
12. Inhaltsverzeichnis	3
13. Inhaltsverzeichnis	3
14. Inhaltsverzeichnis	3
15. Inhaltsverzeichnis	3
16. Inhaltsverzeichnis	3
17. Inhaltsverzeichnis	3
18. Inhaltsverzeichnis	3
19. Inhaltsverzeichnis	3
20. Inhaltsverzeichnis	3
21. Inhaltsverzeichnis	3
22. Inhaltsverzeichnis	3
23. Inhaltsverzeichnis	3
24. Inhaltsverzeichnis	3
25. Inhaltsverzeichnis	3
26. Inhaltsverzeichnis	3
27. Inhaltsverzeichnis	3
28. Inhaltsverzeichnis	3
29. Inhaltsverzeichnis	3
30. Inhaltsverzeichnis	3
31. Inhaltsverzeichnis	3
32. Inhaltsverzeichnis	3
33. Inhaltsverzeichnis	3
34. Inhaltsverzeichnis	3
35. Inhaltsverzeichnis	3
36. Inhaltsverzeichnis	3
37. Inhaltsverzeichnis	3
38. Inhaltsverzeichnis	3
39. Inhaltsverzeichnis	3
40. Inhaltsverzeichnis	3
41. Inhaltsverzeichnis	3
42. Inhaltsverzeichnis	3
43. Inhaltsverzeichnis	3
44. Inhaltsverzeichnis	3
45. Inhaltsverzeichnis	3
46. Inhaltsverzeichnis	3
47. Inhaltsverzeichnis	3
48. Inhaltsverzeichnis	3
49. Inhaltsverzeichnis	3
50. Inhaltsverzeichnis	3
51. Inhaltsverzeichnis	3
52. Inhaltsverzeichnis	3
53. Inhaltsverzeichnis	3
54. Inhaltsverzeichnis	3
55. Inhaltsverzeichnis	3
56. Inhaltsverzeichnis	3
57. Inhaltsverzeichnis	3
58. Inhaltsverzeichnis	3
59. Inhaltsverzeichnis	3
60. Inhaltsverzeichnis	3
61. Inhaltsverzeichnis	3
62. Inhaltsverzeichnis	3
63. Inhaltsverzeichnis	3
64. Inhaltsverzeichnis	3
65. Inhaltsverzeichnis	3
66. Inhaltsverzeichnis	3
67. Inhaltsverzeichnis	3
68. Inhaltsverzeichnis	3
69. Inhaltsverzeichnis	3
70. Inhaltsverzeichnis	3
71. Inhaltsverzeichnis	3
72. Inhaltsverzeichnis	3
73. Inhaltsverzeichnis	3
74. Inhaltsverzeichnis	3
75. Inhaltsverzeichnis	3
76. Inhaltsverzeichnis	3
77. Inhaltsverzeichnis	3
78. Inhaltsverzeichnis	3
79. Inhaltsverzeichnis	3
80. Inhaltsverzeichnis	3
81. Inhaltsverzeichnis	3
82. Inhaltsverzeichnis	3
83. Inhaltsverzeichnis	3
84. Inhaltsverzeichnis	3
85. Inhaltsverzeichnis	3
86. Inhaltsverzeichnis	3
87. Inhaltsverzeichnis	3
88. Inhaltsverzeichnis	3
89. Inhaltsverzeichnis	3
90. Inhaltsverzeichnis	3
91. Inhaltsverzeichnis	3
92. Inhaltsverzeichnis	3
93. Inhaltsverzeichnis	3
94. Inhaltsverzeichnis	3
95. Inhaltsverzeichnis	3
96. Inhaltsverzeichnis	3
97. Inhaltsverzeichnis	3
98. Inhaltsverzeichnis	3
99. Inhaltsverzeichnis	3
100. Inhaltsverzeichnis	3

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Material und Methodik	3
1. Propanidid und seine Eigenschaften	3
2. Versuchstiere	4
3. Versuchsablauf	4
4. Statistische Auswertung	6
C. Ergebnisse	9
1. Verhalten der Muttertiere nach der Verabreichung von Propanidid	9
2. Einfluß des Propanidid auf den Gewichts- der Muttertiere während der Schwangerschaft	9
3. Einfluß auf das Gewicht der Feten	10
4. Resorptionen	11
5. Wirbel- und Rippenanomalien	12
6. Gesamtanomalien	13
7. Retardierungen	13
8. Tag-Nacht-Rhythmus	14
D. Diskussion	15
E. Zusammenfassung	17
F. Anhang	18
Tabellen	19
Abbildungen	56
G. Literaturverzeichnis	71

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Möglichkeit teratogener Wirkungen, hervorgerufen durch Pharmaka, ist in den letzten Jahren zu einem wichtigen Problem der experimentellen Arzneimittelpfprüfung geworden. Man weiß zwar schon lange, daß verschiedene Faktoren, wie O₂-Mangel, Nahrungsmangel, Zellgifte u.s.w., die Embryonalentwicklung beeinflussen können, praktische Schlußfolgerungen für die experimentelle Forschung oder die Anwendung von Pharmaka am Menschen hat man daraus jedoch lange nicht gezogen, da die klinisch festgestellten Mißbildungen eine eindeutige Beziehung zu speziellen endogenen oder exogenen Schäden vermissen ließen.

Seit dem Thalidomid-Unglück hat der Umfang der tierexperimentellen Untersuchungen jedoch stark zugenommen. Dabei wurden in den letzten Jahren bei einer Vielzahl von Substanzen, darunter auch zahlreichen Pharmaka, teratogene Effekte beobachtet (3). So konnte gezeigt werden, daß die meisten Anästhetika sowie manche Beruhigungsmittel einen Einfluß auf die normale Zellteilung haben (1).

Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen über die teratogene Wirkung der gebräuchlichsten Narkotika wurde auch das i.v. Kurz-narkotikum Propanidid^x untersucht.

Als Versuchstiere standen Ratten des Stammes Wistar und Sprague-Dawley zur Verfügung. Die Kenntnisse über die besondere Eignung einer bestimmten Tierart für Teratogenitätsversuche sind zur Zeit noch zu begrenzt, als daß eine bestimmte Versuchstierart allgemein empfohlen werden kann; gegenüber den übrigen kleinen Laboratoriumstieren hat jedoch die Ratte den Vorzug der leichteren Handhabung und der breiteren Anwendung bei der pharmakologischen Charakterisierung einer Wirksubstanz überhaupt (3). Folgende Parameter dienten als Zeichen einer teratogenen Wirkung von Propanidid an der Ratte (14):

- 1.) Die Zahl der resorbierten und der sich in Resorption befindlichen Früchte;
- 2.) Die Zahl der Knochenanomalien und -retardierungen bei den Feten.

Außerdem wurde der Einfluß von Propanidid auf das Gewicht der Muttertiere und deren Feten untersucht.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Propanidid und seine Eigenschaften

Propanidid ist chemisch ein 3 Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carbamoyl-methoxy)-phenylelessigsäure-n-propylester. Es steht für den klinischen Gebrauch als 5%ige kolloidale Lösung des Wirkstoffes in 20%iger Kochsalzhaltiger wässriger Lösung des Lösungsvermittlers Cremophor-EL zur Verfügung. Der Lösungsvermittler Cremophor-EL gehört zur Gruppe der nicht ionogenen oberflächenaktiven Substanzen; er besteht zu 84 % aus ORPE (Oleum ricini polyoxyaethylat-Elberfeld) und zu 16 % aus einer hydrophilen Mischung von Polyglykolen und Glycerin-Polyglykoläthern (10, 31).

Indikationen für Propanidid sind Narkoseeinleitung und Kurznarkose für therapeutische und diagnostische Eingriffe.

Die Zeit, die bei einer Kurznarkose mit Propanidid für chirurgische Eingriffe zur Verfügung steht, beträgt ca. 2-5 Minuten; nach 5-7 Minuten ist der Patient wohl auf, nach 10-15 Minuten gehfähig und nach 20-30 Minuten völlig erholt. Nach einer anfänglichen Hyperventilation macht sich für einige Minuten eine Atemdepression bemerkbar; der Blutdruck fällt ab, die Herzfrequenz steigt an (24).

Klinische und pharmakologische Untersuchungen zeigten, daß der Blutdruckabfall nach Applikation von Propanidid primär auf einer verminderten Myokardfunktion und sekundär auf einer peripheren Vasodilatation beruht (9,12,18,21,28,30).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß dieses Kreislaufverhalten nach Injektion von Propanidid auf einer Histaminfreisetzung beruht, die vermutlich durch eine direkte Wirkung des Propanidid auf die Mastzellen und nicht durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion zustande kommt (8,10,11, 13,17,25). Die Vermutung, daß der Lösungsvermittler des Propanidid, das Cremophor-EL, auch beim Menschen, ebenso wie beim Hund, die Ursache für die Blutdrucksenkung aufgrund einer Histaminfreisetzung sein könnte, hat sich nicht bestätigt (27, 31).

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten jungfräuliche Ratten des Stammes Wistar und des Stammes Sprague-Dawley. Es wurde genetisch heterogenes Tiermaterial verwendet, weil beim teratologischen Tierversuch ein Inzuchtstamm allein nicht zu allgemein art- oder säugetierspezifischen Ergebnissen führt; außerdem weisen verschiedene Genotypen bzw. Stämme einer Spezies eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Reizen auf (4, 16).

Die Tiere hatten zu Versuchsbeginn ein Alter von ca. 8-10 Wochen und ein Gewicht von ca. 230 g. Sämtliche Versuchstiere waren folgenden Bedingungen unterworfen:

Eingewöhnungszeit bis zu Versuchsbeginn etwa 1 Woche; Fütterung vor der Schwangerschaft mit Altromin-VM 1125[®], während der Schwangerschaft mit dem Spezialfutter Altromin-1310[®]; Tränkung mit Leitungswasser ad libidum; die Raumtemperatur betrug 22-24°C, die Luftfeuchtigkeit 50-65 %.

3. Versuchsablauf

Als Versuchstiere standen jungfräuliche Ratten der oben genannten Stämme zur Verfügung. Nach einer Eingewöhnungszeit von ca. 1 Woche wurde je 1 weibliches Tier mit einem männlichen Tier desselben Stammes zusammengebracht. Sogenannte "Vaginalplugs" galten als Zeichen einer stattgefundenen Paarung (14, 31). Der Tag, an dem Vaginalplugs gefunden wurden, wurde als der 0. Tag der Schwangerschaft bezeichnet. Die schwangeren Tiere wurden mit Pikrinsäure gekennzeichnet. Jeder Stamm bestand aus 3 Versuchsgruppen:

Die Gruppe I, aus 25 Tieren bestehend, blieb unbehandelt; den Tieren der Gruppe II, 50 Tiere, wurde das Trägermittel Cremophor-EL intraperitoneal injiziert; die Tiere der Versuchsgruppe III, die ebenfalls wie Gruppe II aus 50 Tieren bestand, bekamen das im Trägermittel Cremophor-EL aufgelöste Propanidid (= Eptol[®]) intraperitoneal verabreicht. Jeweils 10 Tieren der Gruppe II und III wurde am 7., 8., 9., 10. und 11. Tag der Schwangerschaft Cremophor-EL bzw. Propanidid aufgelöst in Cremophor-EL (=Eptol[®]) intraperitoneal injiziert. Der Zeitraum für eine Injektion betrug

ca. 1/2 Minute. Es wurde nicht zu schnell injiziert, um dadurch eine vermehrte Belastung gut durchbluteter Organe, wie Herz, Leber u.s.w., zu vermeiden. Kardiale Depression, Blutdruckabfall und Stoffwechselentgleisungen können nach schneller Injektion in stärkerem Maße auftreten. Die Histaminfreisetzung hängt ebenfalls von der Injektionsgeschwindigkeit ab (7). Die Injektion erfolgte an den betreffenden Behandlungstagen bei der einen Hälfte der Tiere der Gruppe II bzw. III um 12⁰⁰Uhr, bei der anderen Hälfte um 20⁰⁰Uhr; dadurch sollte ein eventueller Einfluß der Tageszeit auf die Empfindlichkeit der Muttertiere gegenüber teratogenen Reizen herausgefunden werden. Die Tiere der Gruppe II und III wurden am 0. und 4. Tag der Schwangerschaft, am Tage der Injektion, am 1., 2., 3., 4. und 6. Tag nach der Injektion und am 18. und 20. Schwangerschaftstag gewogen.

Die Tiere der unbehandelten Gruppe I wurden, um sie mit denen der Gruppe II und III vergleichen zu können, in der Annahme, daß jeweils 5 Tieren am 7., 8., 9., 10. und 11. Schwangerschaftstag eine intraperitoneale Injektion gegeben worden sei, zu denselben Zeitpunkten während der Schwangerschaft gewogen wie die behandelten Tiere der Gruppe II und III. Über den zeitlichen Versuchsablauf geben die Tabellen A und B einen zusammenfassenden Überblick.

Die den Tieren verabreichte Menge Propanidid war so gewählt worden, daß sie für eine Narkosedauer von ca. 10 Minuten ausreichte. Die dafür in Vorversuchen ermittelte notwendige Wirkstoffmenge betrug 500 mg/kg Körpergewicht Propanidid bei einem Injektionsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht. Pro Versuchstier ergab sich daraus je nach Gewicht eine zu verabreichende Wirkstoffmenge von 100-150 mg/Ratte Propanidid bei einem entsprechenden Injektionsvolumen von 2,0-2,5 ml/Ratte.

JANSSEN et al. (20) infundierten Ratten derselben Stämme 43,8-56,3 mg/Ratte Propanidid in einem Zeitraum von 8,75-11,30 Minuten, was eine Narkosedauer von 11,40-13,90 Minuten ergab. Die im Vergleich zu den Versuchen von JANSSEN et al. um das 2-3fache höhere benötigte Dosis Propanidid/Ratte in den eigenen Versuchen für eine Narkosedauer von knapp der-

selben Zeit, bei vergleichbarem Tiermaterial, erklärt sich aus der unterschiedlichen Art der Applikation (i.v. bei JANSSEN et al., intraperitoneal in den eigenen Versuchen). Am 20. Schwangerschaftstag wurden die Muttertiere durch Genickschlag betäubt und anschließend getötet und entblutet. Nach Eröffnung des Abdomens der Muttertiere wurde der Uterus beurteilt und die abgestorbenen und resorbierten Früchte anhand der Implantationen gezählt. Die lebenden Feten wurden herauspräpariert, gewogen und anschließend nach der Methode von CRARY (6) für die stereomikroskopische Untersuchung aufbereitet.

4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Gewichte der Muttertiere und der Feten erfolgte nach dem "Student-t-Test". Für die statistische Auswertung der beobachteten Resorptionen und Knochenanomalien wurde der "Chi-Quadrat-Test" herangezogen (5, 23).

Als signifikant galten Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,01$, als mäßig signifikant Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$.

Tab. A: Überblick über den zeitlichen Versuchsablauf

Versuchsgruppe I (25 unbehandelte Tiere des Stammes
Sprague-Dawley bzw. Wistar)

Schwanger- schaftstag	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe Ic	Gruppe Id	Gruppe Ie
0.	w	w	w	w	w
1.					
2.					
3.					
4.	w	w	w	w	w
5.					
6.					
7.	w				
8.	w	w			
9.	w	w	w		
10.	w	w	w	w	
11.	w	w	w	w	w
12.		w	w	w	w
13.	w		w	w	w
14.		w		w	w
15.			w		w
16.				w	
17.					w
18.	w	w	w	w	w
19.					
20.	w/T	w/T	w/T	w/T	w/T

Gruppe Ia - Ie (= Untergruppen der Versuchsgruppe I)
besteht jeweils aus 5 Tieren der Versuchsgruppe I;

w = Wiegen

T = Tötung

Tab. B: Überblick über den zeitlichen Versuchsablauf

Versuchsgruppe II (50 mit Cremophor-EL behandelte Tiere des Stammes Sprague-Dawley bzw. Wistar)

Versuchsgruppe III (50 mit Propanidid behandelte Tiere des Stammes Sprague-Dawley bzw. Wistar)

Schwanger- schaftstag	Gruppe IIa/IIIA	Gruppe IIb/IIIB	Gruppe IIc/IIIC	Gruppe IId/IIID	Gruppe IIe/IIIE
0.	w	w	w	w	w
1.					
2.					
3.					
4.	w	w	w	w	w
5.					
6.					
7.	w/B				
8.	w	w/B			
9.	w	w	w/B		
10.	w	w	w	w/B	
11.	w	w	w	w	w/B
12.		w	w	w	w
13.	w		w	w	w
14.		w		w	w
15.			w		w
16.				w	
17.					w
18.	w	w	w	w	w
19.					
20.	w/T	w/T	w/T	w/T	w/T

Gruppe IIa - IIe (= Untergruppen der Versuchsgruppe II) bzw. Gruppe IIIa - IIIe (= Untergruppen der Versuchsgruppe III) bestehen jeweils aus 10 Tieren der Versuchsgruppe II bzw. III;

w = Wiegen

T = Tötung

B = Behandlung (Versuchsgruppe II mit Cremophor-EL, Versuchsgruppe III mit Propanidid)

C. ERGEBNISSE

1. Verhalten der Muttertiere nach der Verabreichung von Propanidid

Einige Sekunden nach erfolgter intraperitonealer Injektion von Propanidid verloren die Tiere ihre Haltereфлексе. Während der Narkose, die ca. 10 Minuten dauerte, hyperventilierten die Tiere stark. Dem Erwachen folgte noch eine Ataxie von einigen Minuten Dauer. Anschließend zeigten die Tiere wieder ein vollkommen normales Verhalten.

2. Einfluß des Propanidid auf den Gewichtsverlauf der Muttertiere während der Schwangerschaft

Tab. 1-6 und die Abb. 1 und 2 zeigen den Gewichtsverlauf der Muttertiere während der Zeit vom Tag der Injektion bis zum 20. Schwangerschaftstag, Tab. 1-3 und Abb. 1 für die Muttertiere des Stammes Sprague-Dawley, Tab. 3-6 und Abb. 2 für die Muttertiere des Stammes Wistar. Wie aus den Abb. 1 und 2 ersichtlich ist, beziehen sich die Gewichtsveränderungen der Muttertiere auf deren Gewicht am Tag der Injektion (=0. Tag/0 g).

Zwischen den unbehandelten Muttertieren (=Kontrollgruppe) und den mit dem Trägermittel Cremophor-EL behandelten Tieren (=Cremophorgruppe) bestehen bezüglich des Gewichtsverhaltens während der Zeit vom Tag der Injektion (=0. Tag) bis zum 20. Schwangerschaftstag sowohl beim Stamm Sprague-Dawley wie auch beim Stamm Wistar keine signifikanten Unterschiede. Hingegen liegt die Gewichtszunahme der mit Propanidid behandelten Muttertiere (=Propanididgruppe) bei beiden Stämmen in den ersten Tagen nach der Injektion signifikant ($P \leq 0,01 \%$) unter der Gewichtszunahme der unbehandelten bzw. der mit Cremophor-EL behandelten Tiere. Spätestens ab dem 6. Tag nach der Injektion scheinen aber die mit Propanidid behandelten Muttertiere den Gewichtsverlust wieder aufzuholen, so daß am 20. Tag der Schwangerschaft kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem Gewicht der unbehandelten und dem der mit Propanidid behandelten Muttertiere festgestellt werden kann.

Propanidid wirkt sich also in den ersten Tagen nach seiner Verabreichung hemmend auf den Gewichtszuwachs der Muttertiere aus. Ob die Ursache hierfür in einem geringeren Gewicht der Muttertiere selbst oder deren Feten liegt, soll an anderer Stelle erörtert werden.

3. Einfluß auf das Gewicht der Feten

Tab. 7-12 und die Abb. 3 und 4 zeigen die Durchschnittsgewichte der Feten am 20. Schwangerschaftstag nach Tötung der Muttertiere, Tab. 7-9 und Abb. 3 für den Stamm Sprague-Dawley, Tab. 10-12 und Abb. 4 für den Stamm Wistar.

Wie aus Tab. 9 zu ersehen ist, sind beim Stamm Sprague-Dawley die durchschnittlichen Fetengewichte der am 7., 8., 10. und 11. Schwangerschaftstag mit Propanidid behandelten Tiere signifikant ($P \leq 0,01$) gegenüber den Fetengewichten der entsprechenden mit Cremophor-EL behandelten Tiere erniedrigt; die Gewichte der Feten der am 9. Tag mit Propanidid behandelten Muttertiere dagegen sind gegenüber denen der Cremophorgruppe signifikant ($P \leq 0,01$) erhöht. Tabelle 8 zeigt, daß die Fetengewichte der am 10. und 11. Tag mit Propanidid behandelten Tiere desselben Stammes signifikant ($P \leq 0,01$) gegenüber den Fetengewichten der entsprechenden unbehandelten Tiere erniedrigt sind. Tab. 7 zeigt, daß die durchschnittlichen Fetengewichte der am 7. und 8. Schwangerschaftstag mit Cremophor-EL-Lösung behandelten Tiere signifikant ($P \leq 0,01$) erhöht sind gegenüber den Fetengewichten der entsprechenden unbehandelten Tiere. Bei den am 9. Schwangerschaftstag behandelten Tieren verhält es sich genau umgekehrt; hier sind die Fetengewichte der Cremophorgruppe signifikant ($P \leq 0,01$) erniedrigt gegenüber denen der unbehandelten Tiere.

Beim Stamm Wistar sind die Fetengewichte der am 8. und 10. Schwangerschaftstag mit Propanidid behandelten Tiere mäßig signifikant ($P \leq 0,05$) bzw. signifikant ($P \leq 0,01$) gegenüber den Fetengewichten der entsprechenden mit Cremophor-EL-Lösung behandelten Tiere erniedrigt, während es sich bei den Fetengewichten der entsprechenden am 7. Schwangerschaftstag behandelten Tiere genau umgekehrt verhält (s. Tab. 12).

Ebenfalls beim Stamm Wistar sind die Fetengewichte der mit Propanidid am 7. Tag behandelten Tiere gegenüber den entsprechenden unbehandelten Tieren mäßig signifikant ($P=0,05$) erhöht (s. Tab. 11). Ein Vergleich der unbehandelten Tiere mit den entsprechenden der Cremophorgruppe des Stammes Wistar läßt bezüglich der Fetengewichte keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß, obwohl vereinzelt eine mäßig signifikante bzw. signifikante Hemmung der Fetengewichte zu erkennen war, wobei die Streuung des Tiermaterials noch zu berücksichtigen ist, generell nicht von einer hemmenden Wirkung des Propanidid auf die Gewichtsentwicklung der Feten gesprochen werden kann. Zudem lagen die durchschnittlichen Fetengewichte alle über $3.76^{+0,3}$ g, so daß schon deshalb nicht von einem gehäuftem Auftreten von Kümmerformen mit retardiertem Wachstum gesprochen werden kann (26).

4. Resorptionen

Beim Herauspräparieren der Feten aus dem Uterus der Muttertiere wurden gleichzeitig die resorbierten Keime gezählt. Nach GOTTSCHESKI (15) ist die Ursache des Absterbens bei allen in Resorption befindlichen Keimen auf Entwicklungsfehlleistungen zurückzuführen, d.h., jeder abgestorbene oder resorbierte Fet ist als eine Mißbildung zu werten. Die Zahl der Resorptionen wird in den eigenen Versuchen in %, bezogen auf die Implantationen, angegeben, wobei die Zahl der Implantationen gleich der Summe aus Fetenzahl und Resorptionen ist.

Tab. 13-24 und die Abb. 5 und 6 zeigen die Resorptionen, Tab. 13-18 und Abb. 5 für die Tiere des Stammes Sprague-Dawley, Tab. 19-24 und Abb. 6 für die Tiere des Stammes Wistar.

Die Zahl der Resorptionen bei den unbehandelten Tieren des Stammes Sprague-Dawley betrug ca. 6 %, bei denen des Stammes Wistar ca. 8 % (s. Tab. 14 und 20). Beim Stamm Sprague-Dawley wiesen die mit Propanidid behandelten Tiere gegenüber den mit Cremophor-EL-Lösung behandelten Tieren eine

mäßig signifikant höhere Resorptionsrate ($P \leq 0,05$) auf (s. Tab. 18). Beim Stamm Wistar zeigten die am 11. Schwangerschaftstag mit Propanidid behandelten Tiere ebenfalls eine mäßig signifikant höhere Resorptionsrate ($P \leq 0,05$) gegenüber den unbehandelten Tieren auf (s. Tab. 22). Eine signifikante Erhöhung der Resorptionsrate ($P \leq 0,01$) beim selben Stamm zeigten auch die am 11. Schwangerschaftstag mit Propanidid behandelten Tiere gegenüber den mit Cremophor-EL behandelten Tieren. Ansonsten war keine signifikante Wirkung des Propanidid auf die Zahl der Resorptionen zu erkennen. Propanidid hatte demnach, von einzelnen Fällen abgesehen, allgemein betrachtet keinen Einfluß auf die Zahl der Resorptionen. Auffällig ist, daß mit Ausnahme der mit Cremophor-EL behandelten Muttertiere des Stammes Wistar die am 11. Schwangerschaftstag behandelten Tiere grundsätzlich die höchsten Resorptionsraten aufwiesen. Dies könnte auf eine erhöhte Empfindlichkeit des Keimes auf Reize allgemein zurückzuführen sein, denn zu diesem Zeitpunkt beginnt sich eine intensive Metamorphose und eine wesentliche metabolische Umstellung des Keimes zu vollziehen (22).

5. Wirbel- und Rippenanomalien

Die mit Wirbel- bzw. mit Rippenanomalien behafteten Feten werden in %, bezogen auf die Gesamtzahl der Feten, angegeben.

Tab. 25-36 und Abb. 7 und 8 zeigen die Wirbelanomalien, Tab. 25-30 und Abb. 7 für den Stamm Sprague-Dawley, Tab. 31-36 und Abb. 8 für den Stamm Wistar. Tab. 37-48 und Abb. 9 und 10 zeigen die Rippenanomalien, Tab. 37-42 und Abb. 9 für den Stamm Sprague-Dawley, Tab. 43-48 und Abb. 10 für den Stamm Wistar.

Die Wirbelanomalien der unbehandelten Tiere des Stammes Sprague-Dawley lagen bei 2,397 %, die der unbehandelten Tiere des Stammes Wistar bei 0,323 %.

Die Rippenanomalien der unbehandelten Tiere des Stammes Sprague-Dawley lagen bei 1,369 %, die der unbehandelten Tiere des Stammes Wistar bei 0,647 %.

Sowohl hinsichtlich der Wirbel- als auch der Rippenanomalien zeigten sich bei beiden Stämmen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen, d.h., sowohl Propanidid als auch Cremophor-EL hatten keinen Einfluß auf die Zahl der Wirbel- und Rippenanomalien.

6. Gesamtanomalien

Zählt man Wirbel-, Rippenanomalien und Resorptionen zusammen, so erhält man als deren Summe die Gesamtanomalien, die in %, bezogen auf die Implantationen, angegeben werden.

Tab. 49-60 und Abb. 11 und 12 zeigen die Gesamtanomalien, Tab. 49-54 und Abb. 11 für den Stamm Sprague-Dawley, Tab. 55-60 und Abb. 12 für den Stamm Wistar.

Die Gesamtanomalien betrugen bei den unbehandelten Tieren des Stammes Sprague-Dawley 9,64 %, bei denen des Stammes Wistar 8,806 %.

Lediglich bei den am 11. Schwangerschaftstag behandelten Tieren des Stammes Wistar ergab sich eine signifikante Erhöhung der Gesamtanomalien der mit Propanidid behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten bzw. mit Cremophor-EL behandelten Tieren (s. Tab. 60).

7. Retardierungen:

Wirbelkörper, die nicht vollständig gespalten, sondern noch durch eine Knochenbrücke verbunden waren, wurden als Retardierung gewertet.

Tab. 61-72 und Abb. 13 und 14 zeigen die Retardierungen, Tab. 61-66 und Abb. 13 für den Stamm Sprague-Dawley, Tab. 67-72 und Abb. 14 für den Stamm Wistar.

Auch bei den Retardierungen zeigten die mit Propanidid bzw. mit Cremophor-EL behandelten Tiere keine signifikanten Unterschiede gegenüber den unbehandelten Tieren bei beiden Stämmen.

8. Tag-Nacht-Rhythmus

SCHWIETZER (29) hat auf die Beeinflussung tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse durch artspezifische Schlaf-Wachrhythmen hingewiesen und gezeigt, daß zum Beispiel Ratten abends empfindlicher auf Röntgenstrahlen reagieren als morgens.

Um daher einen Einfluß des Schlaf-Wach bzw. Tag-Nacht-Rhythmus der Versuchstiere auf deren Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Reizen festzustellen, wurde die eine Hälfte der Muttertiere um 12⁰⁰Uhr und die andere Hälfte der Tiere um 20⁰⁰Uhr des betreffenden Schwangerschaftstages mit Propanidid bzw. mit Cremophor-EL behandelt. Wie Tab. 73-76 und Abb. 15 erkennen lassen, konnten sowohl beim Stamm Sprague-Dawley als auch beim Stamm Wistar keine Unterschiede bezüglich der Gesamtanomalien zwischen den um 12⁰⁰Uhr und den um 20⁰⁰Uhr behandelten Tieren festgestellt werden.

D. DISKUSSION

In den Versuchen wurde für die Applikation von Propanidid bzw. Cremophor-EL der Zeitraum vom 7. - 11. Schwangerschaftstag gewählt, weil während dieser Zeit die Differenzierung der Primitivorgane erfolgt. Die Zellen vollbringen während dieser Phase metabolische Höchstleistungen und sind daher besonders empfindlich gegenüber teratogenen Reizen, die während dieses Zeitraums auf sie einwirken (22). Als hauptsächliche mögliche Reize können in den Versuchen einerseits das Wiegen der Tiere, die Applikationstechnik und andererseits die verabreichten Substanzen Propanidid und Cremophor-EL gelten. BARRETT (2) hat nachgewiesen, daß unspezifische Reize wie das Greifen und Wiegen bzw. die intraperitoneale Verabreichung von NaCl bei der Albino-ratte eine deutliche Erhöhung des Plasmacortisolspiegels hervorrufen. HOTTINGER (19) stellte fest, daß Cortison und seine Abkömmlinge im Tierexperiment teratogen wirken. Um die in den Versuchen durch unspezifische Reize verursachten Schäden von den durch Propanidid bzw. Cremophor-EL möglicherweise bewirkten teratogenen Schäden trennen zu können, wurde größter Wert auf die gleiche Behandlung der verschiedenen Versuchsgruppen bezüglich Stallverhältnisse, Manipulationen beim Wiegen, Injektionsdauer, Injektionsvolumen u.s.w., gelegt.

Es wurde genetisch heterogenes Tiermaterial (Sprague-Dawley und Wistar) verwendet, da beim teratologischen Tierversuch ein Inzuchtstamm allein nicht zu allgemein art- bzw. säugetierspezifischen Ergebnissen führt (4, 16).

Tab. 1-6 und Abb. 1 und 2 zeigen, daß Propanidid in den ersten 6 Tagen nach seiner Verabreichung hemmend auf den Gewichtszuwachs der Muttertiere während der Schwangerschaft wirkt. Dieser mangelnde Gewichtszuwachs betrifft die Muttertiere selbst und nicht deren Feten, denn die mit Propanidid behandelten Muttertiere zeigten, verglichen mit denen anderer Versuchsgruppen, weder eine geringere Zahl noch geringere Durchschnittsgewichte ihrer Feten.

Am 20. Schwangerschaftstag hatten die mit Propanidid behandelten Muttertiere den Gewichtsverlust gegenüber den anderen Tieren wieder aufgeholt. Wäre nur eine zeitweilige Hemmung der Gewichtsentwicklung der Feten während der Schwangerschaft vorhanden gewesen, dann hätte sich dies vermutlich in einer höheren Anomalienrate und einer größeren Zahl von Resorptionen und Kümmerformen bei geringerem durchschnittlichen Fetengewicht der mit Propanidid behandelten Muttertiere gegenüber den Tieren der anderen Versuchsgruppen bemerkbar gemacht. Die zeitweilig hemmende Wirkung des Propanidid auf das Gewicht beschränkte sich demnach in den Versuchen lediglich auf die Muttertiere selbst und nicht auf deren Feten. Was die bei den Feten festgestellten Anomalien, Retardierungen und Resorptionen betrifft, so war generell kein Einfluß des Propanidid und des Cremophor-EL darauf festzustellen. Ein Einfluß des Tag-Nacht-Rhythmus der Muttertiere auf deren Empfindlichkeit gegenüber der Applikation von Cremophor-EL bzw. Propanidid war ebenfalls nicht erkennbar; so zeigte sich bezüglich der Gesamtanomalien kein Unterschied zwischen den um 12⁰⁰Uhr und den um 20⁰⁰Uhr behandelten Tieren beider Stämme.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde die teratogene Wirkung von Propanidid und seinem Trägermittel Cremophor-EL an Ratten der Stämme Sprague-Dawley und Wistar untersucht. Propanidid und Cremophor-EL wurden intraperitoneal appliziert. Die für eine Narkosedauer von ca. 10 Minuten notwendige Wirkstoffmenge betrug 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung (= Epontol^R).
2. Die mit Propanidid behandelten Muttertiere beider Stämme zeigten eine signifikante ($P \leq 0,01$) Hemmung des Gewichtszuwachses in der Zeit vom 1.-ca. 6. Tag nach der Verabreichung. Ab dem 6. Tag nach der Applikation des Propanidid begannen die Tiere den Gewichtsverlust wieder aufzuholen, so daß am 20. Schwangerschaftstag kein Unterschied zu dem Gewicht der Muttertiere der anderen Versuchsgruppen mehr bestand.
3. Die Gewichte der Feten wurden durch die Behandlung mit Propanidid und seinem Trägermittel Cremophor-EL nicht signifikant beeinflusst.
4. Ebensowenig konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anomalien bzw. Retardierungen und der Applikation von Propanidid bzw. Cremophor-EL festgestellt werden.
5. Der Tag-Nacht-Rhythmus der Muttertiere hatte keinen Einfluß auf deren Empfindlichkeit gegenüber der Applikation von Propanidid und Cremophor-EL.

F. ANHANG

Tabellen (statistische Auswertung) und Abbildungen (graphische Darstellung der Tabellen) der Versuchsergebnisse;

Zeichenerklärung:

Behandlungstag = Tag der Schwangerschaft, an dem eine
Behandlung der Tiere mit Cremophor-EL bzw.
Propanidid durchgeführt wurde;

- = nicht signifikant
- + = mäßig signifikant ($P \leq 0,05$)
- ++ = signifikant ($P \leq 0,01$)
- t = Behandlung mit Cremophor-EL bzw.
Propanidid um 12⁰⁰Uhr;
- n = Behandlung mit Cremophor-EL bzw.
Propanidid um 20⁰⁰Uhr;

Tab. 1 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			
behand- lungstag	Zahl d. Gewichts- Mutter- veränd.(g) tiere	Standard- abw.	Zahl d. Gewichts- Mutter- veränd.(g) tiere	Standard- abw.	Signi- fikanz	
1.p.i.	50	4,600	5,876	25	3,280	3,889 -
2.p.i.	"	10,600	15,004	"	6,760	4,245 -
3.p.i.	"	14,300	8,207	"	11,880	4,512 -
4.p.i.	"	16,800	10,583	"	16,000	4,609 -
6.p.i.	"	29,300	9,368	"	28,040	8,105 -
20.p.c.	"	75,300	25,623	"	74,200	19,920 -

Tab. 2 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			
Behand- lungstag	Zahl d. Gewichts- Mutter- veränd.(g) tiere	Standard- abw.	Zahl d. Gewichts- Mutter- veränd.(g) tiere	Standard- abw.	Signi- fikanz	
1.p.i.	50	-2,500	7,709	25	3,280	3,889 + +
2.p.i.	"	-2,700	5,908	"	6,760	4,245 + +
3.p.i.	"	5,700	7,423	"	11,880	4,512 + +
4.p.i.	"	10,900	9,017	"	16,000	4,609 + +
6.p.i.	"	22,600	10,163	"	28,040	8,105 +
20.p.c.	"	79,300	17,757	"	74,200	19,920 -

Tab. 3 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Zahl d. Muttertiere	Gewichtsveränd.(g)	Standardabw.	Zahl d. Muttertiere	Gewichtsveränd.(g)	Standardabw.	Signifikanz
1.p.i.	50	-2,500	7,709	50	4,600	5,876	+
2.p.i.	"	-2,700	5,908	"	10,600	15,004	+
3.p.i.	"	5,700	7,423	"	14,300	8,207	+
4.p.i.	"	10,900	9,017	"	16,800	10,583	+
6.p.i.	"	22,600	10,163	"	29,300	9,368	+
20.p.c.	"	79,300	17,757	"	75,300	25,623	-

Tab. 4 Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Zahl d. Muttertiere	Gewichtsveränd.(g)	Standardabw.	Zahl d. Muttertiere	Gewichtsveränd.(g)	Standardabw.	Signifikanz
1.p.i.	50	3,400	8,478	25	3,400	7,176	-
2.p.i.	"	8,700	9,900	"	8,800	6,000	-
3.p.i.	"	14,200	12,136	"	13,200	10,692	-
4.p.i.	"	19,100	16,953	"	20,200	10,049	-
6.p.i.	"	33,500	16,698	"	32,200	9,582	-
20.p.c.	"	90,500	21,694	"	88,400	15,459	-

Tab. 5 Stamm: Wistar				Stamm: Wistar			
Behandlung mit 500 mg/kg				Kontrollgruppe			
Propanidid in 10 ml/kg				(unbehandelte Tiere)			
Cremophor-Lösung							
Behandlungstag	Zahl d. Mutter-tiere	Gewichts-veränd.(g)	Standard-abw.	Zahl d. Mutter-tiere	Gewichts-veränd.(g)	Standard-abw.	Signifikanz
1.p.i.	49	-3,163	6,668	25	3,400	7,176	++
2.p.i.	"	-2,346	8,360	"	8,800	6,000	++
3.p.i.	"	6,224	8,571	"	13,200	10,692	++
4.p.i.	"	12,244	8,960	"	20,200	10,049	++
6.p.i.	"	27,244	10,997	"	32,200	9,582	-
20.p.c.	"	84,285	20,389	"	88,400	15,459	-

Tab. 6 Stamm: Wistar				Stamm: Wistar			
Behandlung mit 500 mg/kg				Behandlung mit 10 ml/kg			
Propanidid in 10 ml/kg				Cremophor-Lösung			
Cremophor-Lösung							
Behandlungstag	Zahl d. Mutter-tiere	Gewichts-veränd.(g)	Standard-abw.	Zahl d. Mutter-tiere	Gewichts-veränd.(g)	Standard-abw.	Signifikanz
1.p.i.	49	-3,163	6,668	50	3,400	8,487	++
2.p.i.	"	-2,346	8,360	"	8,700	9,990	++
3.p.i.	"	6,224	8,571	"	14,200	12,136	++
4.p.i.	"	12,244	8,960	"	19,100	16,953	+
6.p.i.	"	27,244	10,997	"	33,500	16,698	+
20.p.c.	"	84,285	20,389	"	90,500	21,694	-

<u>Tab. 7</u> Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Signi- fikanz
7. Tag	118	4,249	0,582	292	4,046	0,755	+ +
8. "	130	4,259	0,596	"	"	"	+ +
9. "	126	3,805	0,564	"	"	"	+ +
10. "	107	4,130	0,346	"	"	"	-
11. "	98	4,142	0,694	"	"	"	-

<u>Tab. 8</u> Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Signi- fikanz
7. Tag	125	3,943	0,353	292	4,046	0,755	-
8. "	119	3,995	0,670	"	"	"	-
9. "	111	4,006	0,343	"	"	"	-
10. "	124	3,701	1,024	"	"	"	+ +
11. "	119	3,742	0,746	"	"	"	+ +

Tab. 9 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung							
Behandlungstag	Feten-zahl	Gewicht (g)	Standard-abw.	Feten-zahl	Gewicht (g)	Standard-abw.	Signifikanz
7. Tag	125	3,943	0,353	118	4,249	0,528	+ +
8. "	119	3,995	0,670	130	4,259	0,596	+ +
9. "	111	4,006	0,343	126	3,805	0,564	+ +
10. "	124	3,701	1,024	107	4,130	0,346	+ +
11. "	119	3,742	0,746	98	4,142	0,694	+ +

Tab. 10 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)							
Behandlungstag	Feten-zahl	Gewicht (g)	Standard-abw.	Feten-zahl	Gewicht (g)	Standard-abw.	Signifikanz
7. Tag	136	4,190	0,300	323	4,197	0,603	-
8. "	133	4,264	0,458	"	"	"	-
9. "	126	4,218	0,514	"	"	"	-
10. "	142	4,192	0,333	"	"	"	-
11. "	113	4,188	0,397	"	"	"	-

Tab. 11 Stamm: Wistar Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
Cremophor-Lösung

Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Signi- fikanz
7. Tag	103	4,495	0,453	323	4,197	0,603	+
8. "	140	4,152	0,324	"	"	"	-
9. "	110	4,158	0,486	"	"	"	-
10. "	140	3,749	0,598	"	"	"	-
11. "	127	4,318	0,704	"	"	"	-

Tab. 12 Stamm: Wistar Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg Behandlung mit 10 ml/kg
Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung
Cremophor-Lösung

Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Feten- zahl	Gewicht (g)	Standard- abw.	Signi- fikanz
7. Tag	103	4,495	0,453	136	4,190	0,300	+
8. "	140	4,152	0,324	133	4,264	0,458	+
9. "	110	4,158	0,486	126	4,218	0,514	-
10. "	140	3,749	0,598	142	4,192	0,333	+ +
11. "	127	4,318	0,704	113	4,188	0,397	-

Tab. 13 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Gremophor-Lösung

Stamm: Sprague-Dawley
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. t	62	6,451	311	6,109	-
7. n	66	12,121	"	"	-
8. t	68	8,823	"	"	-
8. n	72	4,166	"	"	-
9. t	71	5,633	"	"	-
9. n	60	1,666	"	"	-
10. t	53	7,547	"	"	-
10. n	64	9,375	"	"	-
11. t	55	12,727	"	"	-
11. n	57	12,280	"	"	-

Tab. 14 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Gremophor-Lösung

Stamm: Sprague-Dawley
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. Tag	128	9,375	311	6,109	-
8. "	140	6,428	"	"	-
9. "	131	3,816	"	"	-
10. "	117	0,854	"	"	-
11. "	112	12,500	"	"	-

Tab. 15 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signi- fikanz
7. t	70	5,714	311	6,109	-
7. n	66	6,060	"	"	-
8. t	57	3,508	"	"	-
8. n	66	3,030	"	"	-
9. t	56	3,571	"	"	-
9. n	59	3,389	"	"	-
10. t	68	0,000	"	"	-
10. n	58	3,448	"	"	-
11. t	62	1,612	"	"	-
11. n	67	10,440	"	"	-

Tab. 16 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signi- fikanz
7. Tag	136	5,882	311	6,109	-
8. "	123	3,252	"	"	-
9. "	115	3,478	"	"	-
10. "	126	1,587	"	"	-
11. "	129	6,201	"	"	-

Tab. 17 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. t	70	5,714	62	6,451	-
7. n	66	6,060	66	12,121	-
8. t	57	3,508	68	8,823	-
8. n	66	3,030	72	4,166	-
9. t	56	3,571	71	5,633	-
9. n	59	3,389	60	1,666	-
10. t	68	0,000	53	7,547	-
10. n	58	3,448	64	9,375	-
11. t	62	1,612	55	12,727	+
11. n	67	10,440	57	12,280	-

Tab. 18 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. Tag	136	5,882	128	9,375	-
8. "	123	3,252	140	6,428	-
9. "	115	3,478	131	3,816	-
10. "	126	1,587	117	0,854	+
11. "	129	6,201	112	12,500	-

Tab. 19 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signi- fikanz
7. t	73	8,219	352	7,954	-
7. n	72	4,166	"	"	-
8. t	80	7,500	"	"	-
8. n	64	7,812	"	"	-
9. t	67	5,970	"	"	-
9. n	66	4,545	"	"	-
10. t	68	2,941	"	"	-
10. n	79	3,797	"	"	-
11. t	73	0,000	"	"	+
11. n	43	6,976	"	"	-

Tab. 20 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signi- fikanz
7. Tag	145	6,206	352	7,954	-
8. "	144	7,638	"	"	-
9. "	133	5,263	"	"	-
10. "	147	3,401	"	"	-
11. "	116	2,586	"	"	-

Tab. 21 Stamm: Wistar			Stamm: Wistar		
Behandlung mit 500 mg/kg			Kontrollgruppe		
Propanidid in 10 ml/kg			(unbehandelte Tiere)		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. t	53	7,547	352	7,954	-
7. n	54	1,851	"	"	-
8. t	72	5,555	"	"	-
8. n	76	2,631	"	"	-
9. t	71	4,225	"	"	-
9. n	47	10,638	"	"	-
10. t	72	5,555	"	"	-
10. n	79	8,860	"	"	-
11. t	77	24,670	"	"	+ +
11. n	75	6,666	"	"	-

Tab. 22 Stamm: Wistar			Stamm: Wistar		
Behandlung mit 500 mg/kg			Kontrollgruppe		
Propanidid in 10 ml/kg			(unbehandelte Tiere)		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. Tag	107	4,672	352	7,954	-
8. "	148	4,054	"	"	-
9. "	118	6,779	"	"	-
10. "	151	7,284	"	"	-
11. "	152	15,789	"	"	+

Tab. 23 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. t	53	7,547	73	8,219	-
7. n	54	1,851	72	4,166	-
8. t	72	5,555	80	7,500	-
8. n	76	2,631	64	7,812	-
9. t	71	4,225	67	5,970	-
9. n	47	10,638	66	4,545	-
10. t	72	5,555	68	2,941	-
10. n	79	8,860	79	3,797	-
11. t	77	24,670	73	0,000	+ +
11. n	75	6,660	43	6,976	-

Tab. 24 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Resorptionen (%)	Implantationen	Resorptionen (%)	Signifikanz
7. Tag	107	4,672	145	6,206	-
8. "	148	4,054	144	7,638	-
9. "	118	6,779	133	5,263	-
10. "	151	7,284	147	3,401	-
11. "	152	15,789	116	2,586	+ +

Tab. 25					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifi- kanz
7. t	58	1,724	292	2,397	-
7. n	60	0,000	"	"	-
8. t	62	0,000	"	"	-
8. n	69	1,449	"	"	-
9. t	67	0,000	"	"	-
9. n	59	0,000	"	"	-
10. t	49	0,000	"	"	-
10. n	58	0,000	"	"	-
11. t	48	0,000	"	"	-
11. n	50	0,000	"	"	-

Tab. 26					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifi- kanz
7. Tag	118	0,847	292	2,397	-
8. "	131	0,763	"	"	-
9. "	126	0,000	"	"	-
10. "	107	0,000	"	"	-
11. "	98	0,000	"	"	-

Tab. 27 Stamm: Sprague-Dawley Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. t	66	0,000	292	2,397	-
7. n	59	0,000	"	"	-
8. t	55	0,000	"	"	-
8. n	64	0,000	"	"	-
9. t	54	0,000	"	"	-
9. n	57	1,754	"	"	-
10. t	68	1,470	"	"	-
10. n	56	0,000	"	"	-
11. t	59	1,694	"	"	-
11. n	60	0,000	"	"	-

Tab. 28 Stamm: Sprague-Dawley Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	125	0,000	292	2,397	-
8. "	119	0,000	"	"	-
9. "	111	0,900	"	"	-
10. "	124	0,806	"	"	-
11. "	119	0,804	"	"	-

Tab. 29					
Stamm: Sprague-Dawley			Stamm: Sprague-Dawley		
Behandlung mit 500 mg/kg			Behandlung mit 10 ml/kg		
Propanidid in 10 ml/kg			Cremophor-Lösung		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. t	66	0,000	58	1,724	-
7. n	59	0,000	60	0,000	x
8. t	55	0,000	62	0,000	x
8. n	64	0,000	69	1,499	-
9. t	54	0,000	67	0,000	x
9. n	57	1,754	59	0,000	-
10. t	68	1,470	49	0,000	-
10. n	56	0,000	58	0,000	x
11. t	59	1,694	48	0,000	-
11. n	60	0,000	50	0,000	x

Tab. 30					
Stamm: Sprague-Dawley			Stamm: Sprague-Dawley		
Behandlung mit 500 mg/kg			Behandlung mit 10 ml/kg		
Propanidid in 10 ml/kg			Cremophor-Lösung		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	125	0,000	118	0,847	-
8. "	119	0,000	131	0,763	-
9. "	111	0,900	126	0,000	-
10. "	124	0,806	107	0,000	-
11. "	119	0,840	98	0,000	-

Tab. 31 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifi- kanz
7. t	67	0,000	309	0,323	-
7. n	69	0,000	"	"	-
8. t	74	0,000	"	"	-
8. n	59	0,000	"	"	-
9. t	63	0,000	"	"	-
9. n	63	0,000	"	"	-
10. t	66	0,000	"	"	-
10. n	76	0,000	"	"	-
11. t	73	0,000	"	"	-
11. n	40	0,000	"	"	-

Tab. 32 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifi- kanz
7. Tag	136	0,000	309	0,323	-
8. "	133	0,000	"	"	-
9. "	126	0,000	"	"	-
10. "	142	0,000	"	"	-
11. "	113	0,000	"	"	-

Tab. 33

Stamm: Wistar

Behandlung mit 500 mg/kg

Propanidid in 10 ml/kg

Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar

Kontrollgruppe

(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. t	50	0,000	309	0,323	-
7. n	53	0,000	"	"	-
8. t	68	2,940	"	"	-
8. n	72	0,000	"	"	-
9. t	68	0,000	"	"	-
9. n	42	2,380	"	"	-
10. t	68	1,470	"	"	-
10. n	72	0,000	"	"	-
11. t	58	1,724	"	"	-
11. n	69	1,449	"	"	-

Tab. 34

Stamm: Wistar

Behandlung mit 500 mg/kg

Propanidid in 10 ml/kg

Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar

Kontrollgruppe

(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	103	0,000	309	0,323	-
8. "	140	1,428	"	"	-
9. "	110	0,909	"	"	-
10. "	140	0,714	"	"	-
11. "	127	1,574	"	"	-

<u>Tab. 35</u>	Stamm: Wistar	Stamm: Wistar
	Behandlung mit 500 mg/kg	Behandlung mit 10 ml/kg
	Propanidid in 10 ml/kg	Cremophor-Lösung
	Cremophor-Lösung	

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. t	50	0,000	67	0,000	x
7. n	53	0,000	69	0,000	x
8. t	68	2,941	74	0,000	-
8. n	72	0,000	59	0,000	x
9. t	68	0,000	63	0,000	x
9. n	42	2,380	63	0,000	-
10. t	68	2,380	66	0,000	-
10. n	72	0,000	76	0,000	x
11. t	58	1,724	73	0,000	-
11. n	69	1,449	40	0,000	-

<u>Tab. 36</u>	Stamm: Wistar	Stamm: Wistar
	Behandlung mit 500 mg/kg	Behandlung mit 10 ml/kg
	Propanidid in 10 ml/kg	Cremophor-Lösung
	Cremophor-Lösung	

Behandlungstag	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Fetenzahl	Wirbelanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	103	0,000	136	0,000	x
8. "	140	1,428	133	0,000	-
9. "	110	0,909	126	0,000	-
10. "	140	0,714	142	0,000	-
11. "	127	1,574	113	0,000	-

Tab. 37			Stamm: Sprague-Dawley		
Behandlung mit 10 ml/kg			Kontrollgruppe		
Cremophor-Lösung			(unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	58	0,000	292	1,369	-
7. n	60	3,333	"	"	-
8. t	62	0,000	"	"	-
8. n	69	0,000	"	"	-
9. t	67	0,000	"	"	-
9. n	59	0,000	"	"	-
10. t	49	0,000	"	"	-
10. n	58	0,000	"	"	-
11. t	48	0,000	"	"	-
11. n	50	0,000	"	"	-

Tab. 38			Stamm: Sprague-Dawley		
Behandlung mit 10 ml/kg			Kontrollgruppe		
Cremophor-Lösung			(unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	118	1,694	292	1,369	-
8. "	131	0,000	"	"	-
9. "	126	0,000	"	"	-
10. "	107	0,000	"	"	-
11. "	98	0,000	"	"	-

<u>Tab. 39</u>	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung	Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)
----------------	---	---

Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	66	0,000	292	1,369	-
7. n	59	0,000	"	"	-
8. t	55	0,000	"	"	-
8. n	64	0,000	"	"	-
9. t	54	0,000	"	"	-
9. n	57	0,000	"	"	-
10. t	68	0,000	"	"	-
10. n	56	0,000	"	"	-
11. t	59	0,000	"	"	-
11. n	60	0,000	"	"	-

<u>Tab. 40</u>	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung	Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)
----------------	---	---

Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	125	0,000	292	1,369	-
8. "	119	0,000	"	"	-
9. "	111	0,000	"	"	-
10. "	124	0,000	"	"	-
11. "	119	0,000	"	"	-

Tab. 41					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	66	0,000	58	0,000	x
7. n	59	0,000	60	3,333	-
8. t	55	0,000	62	0,000	x
8. n	64	0,000	69	0,000	x
9. t	54	0,000	67	0,000	x
9. n	57	0,000	59	0,000	x
10. t	68	0,000	49	0,000	x
10. n	56	0,000	58	0,000	x
11. t	59	0,000	48	0,000	x
11. n	60	0,000	50	0,000	x

Tab. 42					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	125	0,000	118	3,333	-
8. "	119	0,000	131	0,000	x
9. "	111	0,000	126	0,000	x
10. "	124	0,000	107	0,000	x
11. "	119	0,000	98	0,000	x

Tab. 43 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	67	1,492	309	0,647	-
7. n	69	1,449	"	"	-
8. t	74	0,000	"	"	-
8. n	59	0,000	"	"	-
9. t	63	0,000	"	"	-
9. n	63	1,587	"	"	-
10. t	66	3,030	"	"	-
10. n	76	2,631	"	"	-
11. t	73	0,000	"	"	-
11. n	40	0,000	"	"	-

Tab. 44 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	136	1,470	309	0,647	-
8. "	133	0,000	"	"	-
9. "	126	0,793	"	"	-
10. "	142	2,816	"	"	-
11. "	113	0,000	"	"	-

Tab. 45 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	50	0,000	309	0,647	-
7. n	53	0,000	"	"	-
8. t	68	0,000	"	"	-
8. n	72	0,000	"	"	-
9. t	68	0,000	"	"	-
9. n	42	0,000	"	"	-
10. t	68	0,000	"	"	-
10. n	72	0,000	"	"	-
11. t	58	3,448	"	"	-
11. n	69	1,449	"	"	-

Tab. 46 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	103	0,000	309	0,647	-
8. "	140	0,000	"	"	-
9. "	110	0,000	"	"	-
10. "	140	0,000	"	"	-
11. "	127	2,362	"	"	-

Tab. 47					
Stamm: Wistar			Stamm: Wistar		
Behandlung mit 500 mg/kg			Behandlung mit 10 ml/kg		
Propanidid in 10 ml/kg			Cremophor-Lösung		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. t	50	0,000	67	1,492	-
7. n	53	0,000	69	1,449	-
8. t	68	0,000	74	0,000	x
8. n	72	0,000	59	0,000	x
9. t	68	0,000	63	0,000	x
9. n	42	0,000	63	1,587	-
10. t	68	0,000	66	3,030	-
10. n	72	0,000	76	2,631	-
11. t	58	3,448	73	0,000	-
11. n	69	1,449	40	0,000	-

Tab. 48					
Stamm: Wistar			Stamm: Wistar		
Behandlung mit 500 mg/kg			Behandlung mit 10 ml/kg		
Propanidid in 10 ml/kg			Cremophor-Lösung		
Cremophor-Lösung					
Behandlungstag	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Fetenzahl	Rippenanomalien (%)	Signifikanz
7. Tag	103	0,000	136	1,470	-
8. "	140	0,000	133	0,000	x
9. "	110	0,000	126	0,979	-
10. "	140	0,000	142	2,816	-
11. "	127	2,362	113	0,000	-

Tab. 49 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Signi- fikanz
7. t	62	8,064	311	9,646	-
7. n	66	15,150	"	"	-
8. t	68	8,823	"	"	-
8. n	72	5,555	"	"	-
9. t	71	5,633	"	"	-
9. n	60	1,666	"	"	-
10. t	53	7,547	"	"	-
10. n	64	9,375	"	"	-
11. t	55	12,727	"	"	-
11. n	57	12,280	"	"	-

Tab. 50 Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Signi- fikanz
7. Tag	128	11,718	311	9,646	-
8. "	140	7,142	"	"	-
9. "	131	3,816	"	"	-
10. "	117	8,547	"	"	-
11. "	112	12,500	"	"	-

Tab. 51 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Sprague-Dawley
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. t	70	5,714	311	9,646	-
7. n	66	6,060	"	"	-
8. t	57	3,508	"	"	-
8. n	66	3,030	"	"	-
9. t	56	3,571	"	"	-
9. n	59	5,084	"	"	-
10. t	68	1,470	"	"	+
10. n	58	3,448	"	"	-
11. t	62	3,225	"	"	-
11. n	68	10,294	"	"	-

Tab. 52 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Sprague-Dawley
Kontrollgruppe
(unbehandelte Tiere)

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. Tag	136	5,882	311	9,646	-
8. "	123	3,252	"	"	+
9. "	115	4,347	"	"	-
10. "	126	2,380	"	"	+
11. "	129	6,976	"	"	-

Tab. 53 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)
7. t	70	5,714
7. n	66	6,060
8. t	57	3,508
8. n	66	3,030
9. t	56	3,571
9. n	59	5,084
10. t	68	1,470
10. n	58	3,448
11. t	62	3,225
11. n	67	10,447

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
62	8,064	-
66	15,151	-
68	8,823	-
72	5,555	-
71	5,633	-
60	1,666	-
53	7,547	-
64	9,375	-
55	12,727	-
57	12,280	-

Tab. 54 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)
7. Tag	136	5,882
8. "	123	3,252
9. "	115	4,347
10. "	126	2,380
11. "	129	6,976

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
128	11,718	-
140	7,142	-
131	3,816	-
117	8,547	-
112	12,500	-

Tab. 55 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Signi- fikanz
7. t	73	9,589	352	8,806	-
7. n	72	5,555	"	"	-
8. t	80	7,500	"	"	-
8. n	64	7,812	"	"	-
9. t	67	5,970	"	"	-
9. n	66	6,060	"	"	-
10. t	68	5,882	"	"	-
10. n	79	6,329	"	"	-
11. t	73	0,000	"	"	+
11. n	43	6,976	"	"	-

Tab. 56 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Implantationen	Gesamt- anomalien(%)	Signi- fikanz
7. Tag	145	7,586	352	8,806	-
8. "	144	7,638	"	"	-
9. "	133	6,015	"	"	-
10. "	147	6,122	"	"	-
11. "	116	2,586	"	"	+

Tab. 57 Stamm: Wistar Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. t	53	7,547	352	8,806	-
7. n	54	1,851	"	"	-
8. t	72	8,333	"	"	-
8. n	76	2,631	"	"	-
9. t	71	4,225	"	"	-
9. n	47	12,765	"	"	-
10. t	72	6,944	"	"	-
10. n	79	8,860	"	"	-
11. t	77	28,570	"	"	+ +
11. n	75	9,333	"	"	-

Tab. 58 Stamm: Wistar Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. Tag	107	4,672	352	8,806	-
8. "	148	5,405	"	"	-
9. "	118	7,672	"	"	-
10. "	151	7,947	"	"	-
11. "	152	19,078	"	"	+ +

Tab. 59 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. t	53	7,547	73	9,589	-
7. n	54	1,851	72	5,555	-
8. t	72	8,333	80	7,500	-
8. n	76	2,631	64	7,812	-
9. t	71	4,225	67	5,970	-
9. n	47	12,765	66	6,060	-
10. t	72	6,944	68	5,882	-
10. n	79	8,860	79	6,329	-
11. t	77	28,571	73	0,000	+ +
11. n	75	9,333	43	6,976	-

Tab. 60 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Implantationen	Gesamt-anomalien(%)	Signifikanz
7. Tag	107	4,672	145	7,786	-
8. "	148	5,405	144	7,638	-
9. "	118	7,627	133	6,015	-
10. "	151	7,947	147	6,121	-
11. "	152	19,078	116	2,586	+ +

Tab. 61					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	58	13,793	292	6,506	-
7. n	60	8,333	"	"	-
8. t	62	4,838	"	"	-
8. n	69	15,942	"	"	+
9. t	67	1,492	"	"	-
9. n	59	5,084	"	"	-
10. t	49	12,244	"	"	-
10. n	58	5,172	"	"	-
11. t	48	6,250	"	"	-
11. n	50	4,000	"	"	-

Tab. 62					
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	118	11,016	292	6,506	-
8. "	131	10,687	"	"	-
9. "	126	3,174	"	"	-
10. "	107	8,411	"	"	-
11. "	98	5,102	"	"	-

Tab. 63 Stamm: Sprague-Dawley Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
Cremophor-Lösung

Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	66	10,606	292	6,506	-
7. n	59	6,779	"	"	-
8. t	55	10,909	"	"	-
8. n	64	10,937	"	"	-
9. t	54	1,851	"	"	-
9. n	57	5,263	"	"	-
10. t	68	5,882	"	"	-
10. n	56	7,142	"	"	-
11. t	59	13,559	"	"	-
11. n	60	5,000	"	"	-

Tab. 64 Stamm: Sprague-Dawley Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
Cremophor-Lösung

Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	125	8,800	292	6,506	-
8. "	119	10,924	"	"	-
9. "	111	3,603	"	"	-
10. "	124	6,451	"	"	-
11. "	119	9,243	"	"	-

Tab. 65 Stamm: Sprague-Dawley					
Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung		
Behandlungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	66	10,606	58	13,793	-
7. n	59	6,779	60	8,333	-
8. t	55	10,909	62	4,838	-
8. n	64	10,937	69	15,942	-
9. t	54	1,851	67	1,492	-
9. n	57	5,263	59	5,084	-
10. t	68	5,882	49	12,244	-
10. n	56	7,142	58	5,172	-
11. t	59	13,559	48	6,250	-
11. n	60	5,000	50	4,000	-

Tab. 66 Stamm: Sprague-Dawley					
Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung		
Behandlungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	125	8,800	118	11,016	-
8. "	119	10,924	131	10,687	-
9. "	111	3,603	126	3,174	-
10. "	124	6,451	107	8,411	-
11. "	119	9,243	98	5,102	-

Tab. 67 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	67	1,492	309	11,326	+
7. n	69	1,449	"	"	+
8. t	74	1,351	"	"	+
8. n	59	20,338	"	"	-
9. t	63	4,761	"	"	-
9. n	63	3,174	"	"	-
10. t	66	3,030	"	"	-
10. n	76	11,842	"	"	-
11. t	73	5,479	"	"	-
11. n	40	2,500	"	"	-

Tab. 68 Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		
Behand- lungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	136	1,470	309	11,326	+ +
8. "	133	9,774	"	"	-
9. "	126	3,968	"	"	+
10. "	142	7,746	"	"	-
11. "	113	4,424	"	"	-

Tab. 69 Stamm: Wistar Stamm: Wistar
 Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
 Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
 Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	50	15,090	309	11,326	-
7. n	53	2,000	"	"	-
8. t	68	8,823	"	"	-
8. n	72	4,166	"	"	-
9. t	68	2,941	"	"	-
9. n	42	19,047	"	"	-
10. t	68	5,882	"	"	-
10. n	72	5,555	"	"	-
11. t	58	18,965	"	"	-
11. n	69	4,347	"	"	-

Tab. 70 Stamm: Wistar Stamm: Wistar
 Behandlung mit 500 mg/kg Kontrollgruppe
 Propanidid in 10 ml/kg (unbehandelte Tiere)
 Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Fetenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	103	8,737	309	11,326	-
8. "	140	6,428	"	"	-
9. "	110	9,090	"	"	-
10. "	140	5,714	"	"	-
11. "	127	11,023	"	"	-

Tab. 71 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung
Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Petenzahl	Retardierungen (%)	Petenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. t	50	2,000	67	1,492	-
7. n	53	15,090	69	1,449	+
8. t	68	8,823	74	1,351	-
8. n	72	4,166	59	20,338	+ +
9. t	68	2,941	63	4,761	-
9. n	42	19,047	63	3,174	+
10. t	68	5,882	66	3,030	-
10. n	72	5,555	76	11,842	-
11. t	58	18,965	73	5,479	+
11. n	69	4,347	40	2,500	-

Tab. 72 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg Propanidid in 10 ml/kg Cremophor-Lösung
Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg Cremophor-Lösung

Behandlungstag	Petenzahl	Retardierungen (%)	Petenzahl	Retardierungen (%)	Signifikanz
7. Tag	103	8,737	136	1,470	+
8. "	140	6,428	133	9,774	-
9. "	110	9,090	126	3,968	-
10. "	140	5,714	142	7,746	-
11. "	127	11,023	113	4,424	-

Tab. 73 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlung um 12 ⁰⁰ Uhr		Behandlung um 20 ⁰⁰ Uhr		Signi- fikanz
Implantationen	Gesamtanomalien (%)	Implantationen	Gesamtanomalien (%)	
313	3,514	317	5,678	-

Tab. 74 Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlung um 12 ⁰⁰ Uhr		Behandlung um 20 ⁰⁰ Uhr		Signi- fikanz
Implantationen	Gesamtanomalien (%)	Implantationen	Gesamtanomalien (%)	
309	8,414	319	8,777	-

Tab. 75 Stamm: Wistar
Behandlung mit 500 mg/kg
Propanidid in 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlung um 12 ⁰⁰ Uhr		Behandlung um 20 ⁰⁰ Uhr		Signi- fikanz
Implantationen	Gesamtanomalien (%)	Implantationen	Gesamtanomalien (%)	
345	11,594	331	6,948	-

Tab. 76 Stamm: Wistar
Behandlung mit 10 ml/kg
Cremophor-Lösung

Behandlung um 12 ⁰⁰ Uhr		Behandlung um 20 ⁰⁰ Uhr		Signi- fikanz
Implantationen	Gesamtanomalien (%)	Implantationen	Gesamtanomalien (%)	
361	5,817	324	6,481	-

Abb. 1: Gewichtsveränderung (g) der Muttertiere

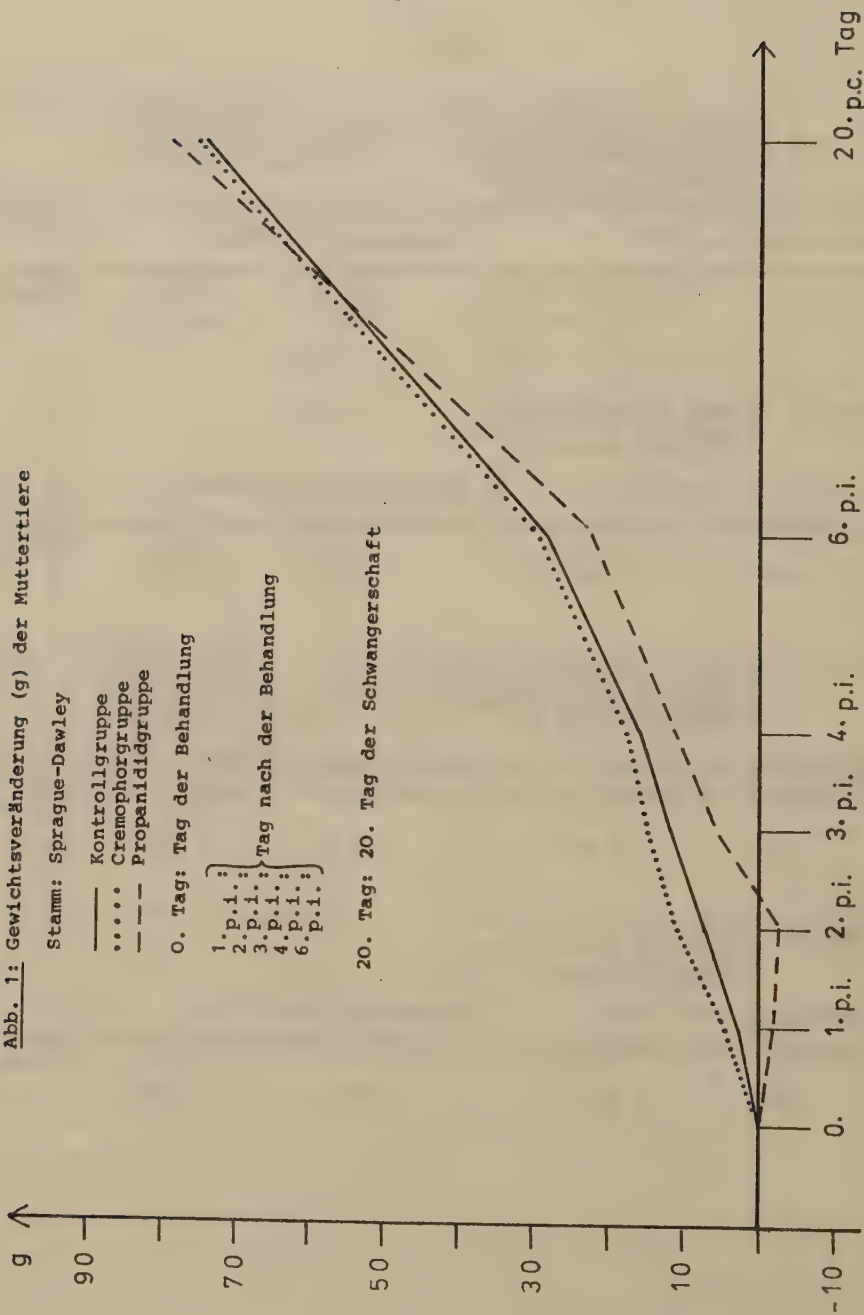


Abb. 2: Gewichtsveränderung (g) der Muttertiere

Stamm: Wistar

— Kontrollgruppe
 Cremophorgruppe
 --- Propanididgruppe

0. Tag: Tag der Behandlung

1. p.i. :
 2. p.i. :
 3. p.i. :
 4. p.i. :
 5. p.i. :
 6. p.i. :
 } Tag nach der Behandlung

20. Tag: 20. Tag der Schwangerschaft

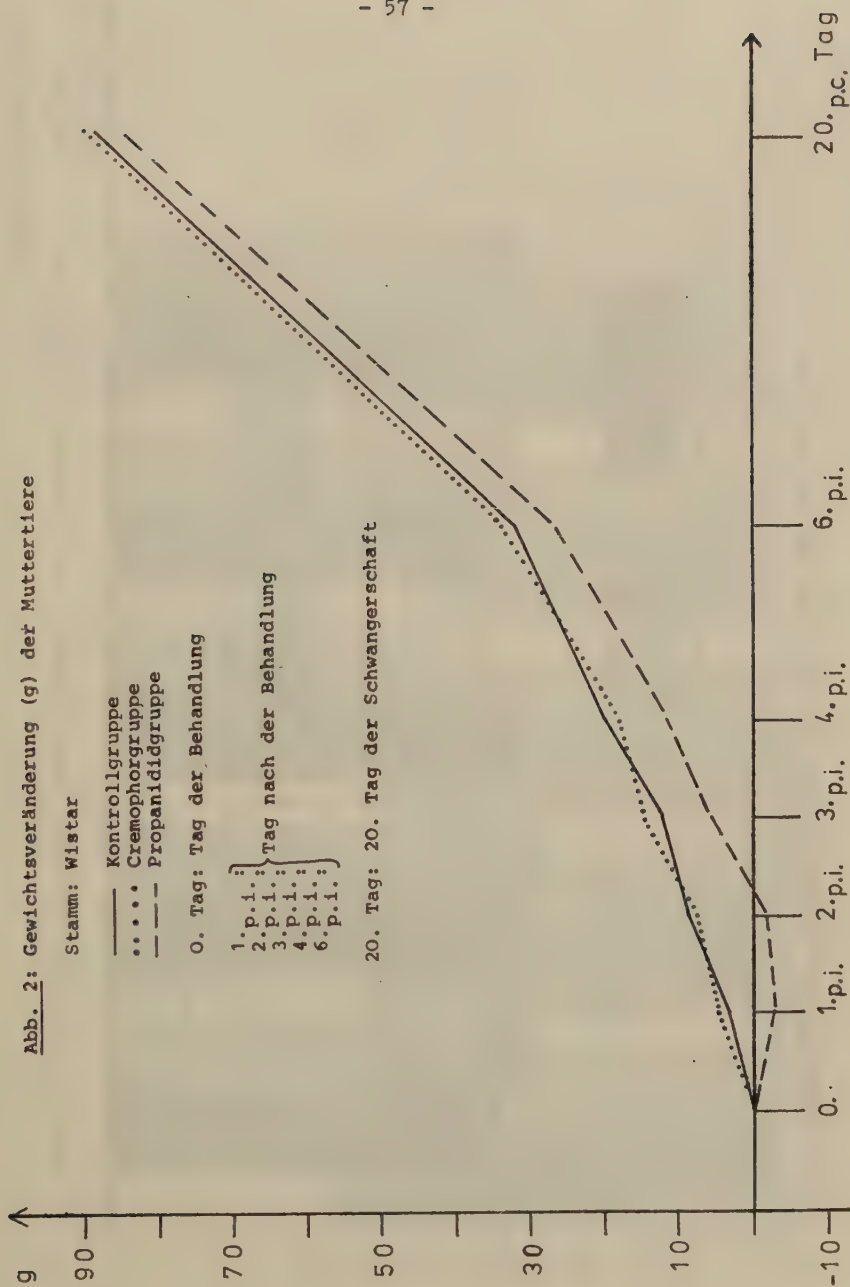


Abb. 3: Durchschnittsgewichte (g) der Fetten zum Zeitpunkt der Tötung der Muttertiere

Stamm: Sprague-Dawley

Kontrollgruppe (=K.)

Cremophorgruppe

Propanididgruppe

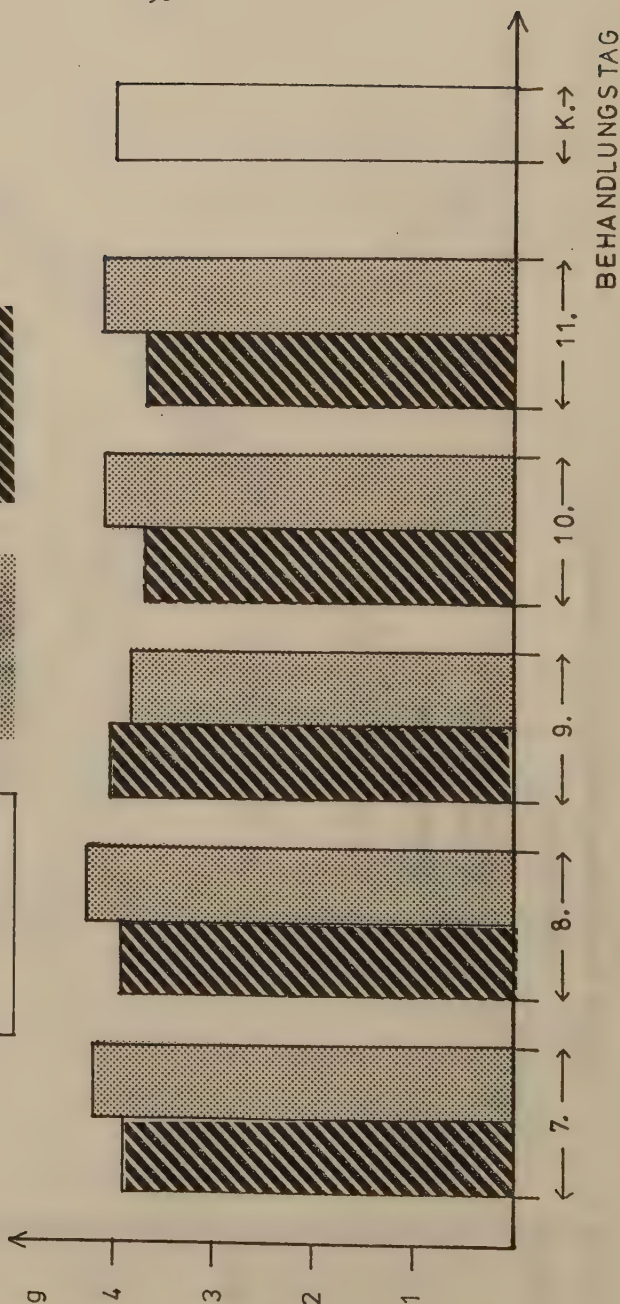
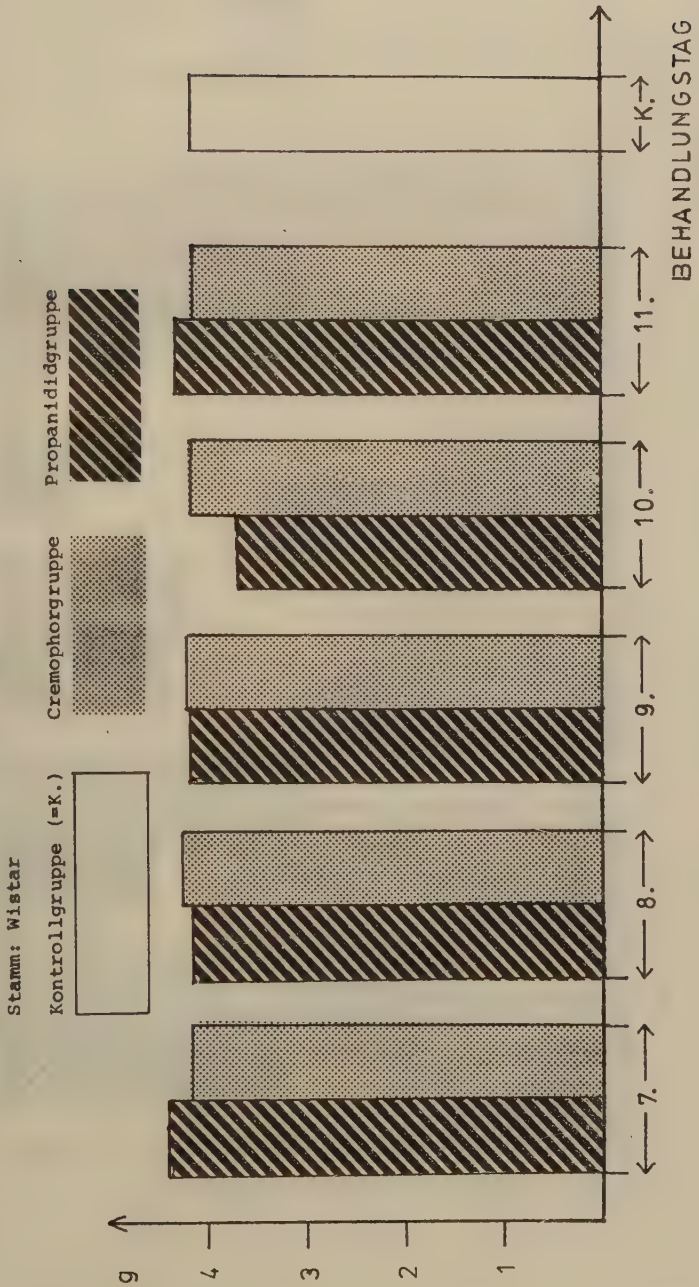
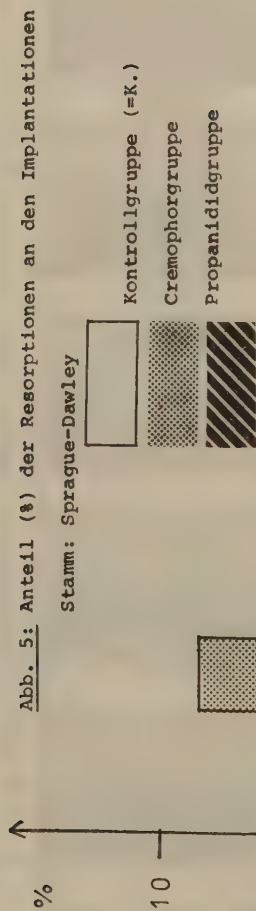


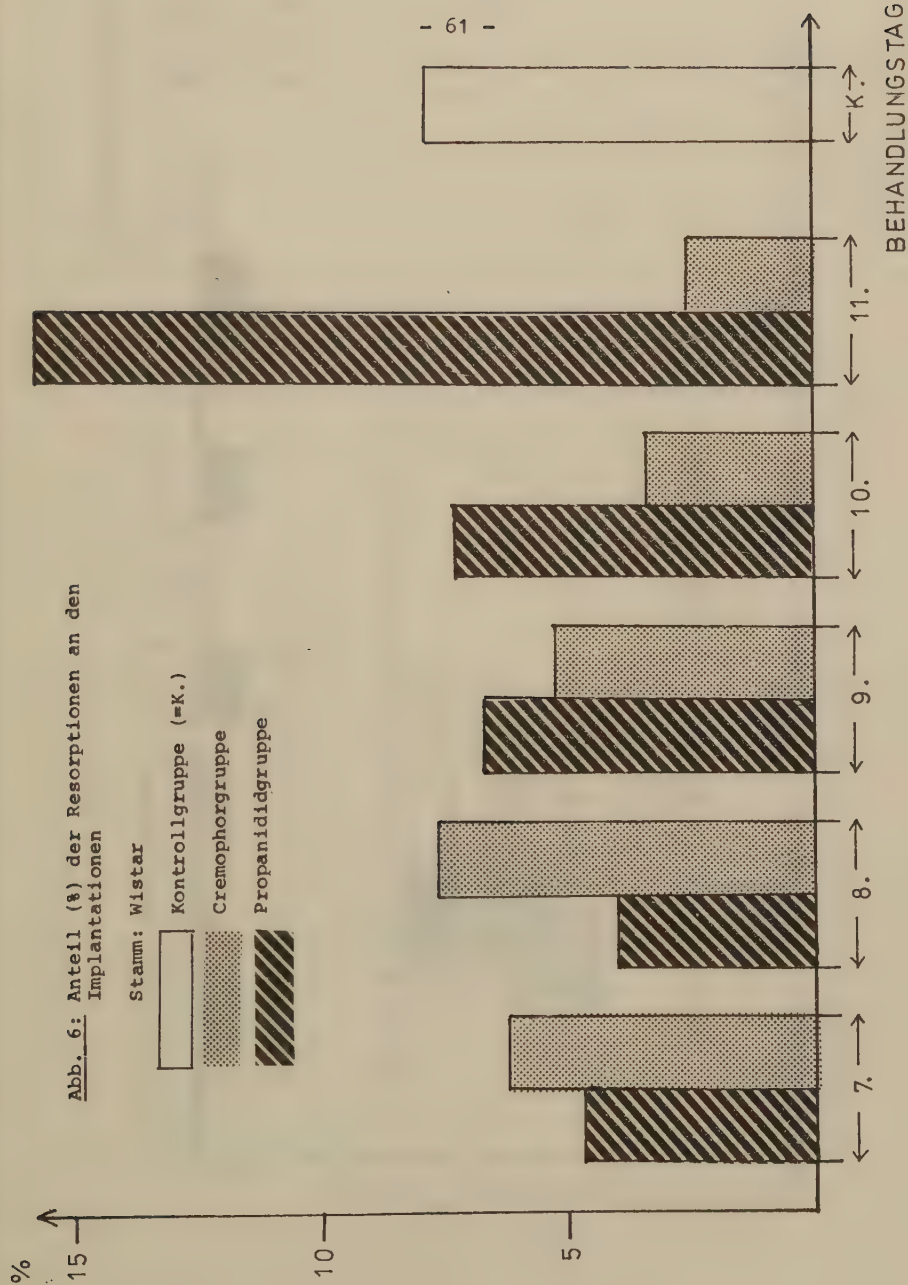
Abb. 4: Durchschnittsgewichte (g) der Feten zum Zeitpunkt der Tötung der Muttertiere





- 60 -

BEHANDLUNGSTAG



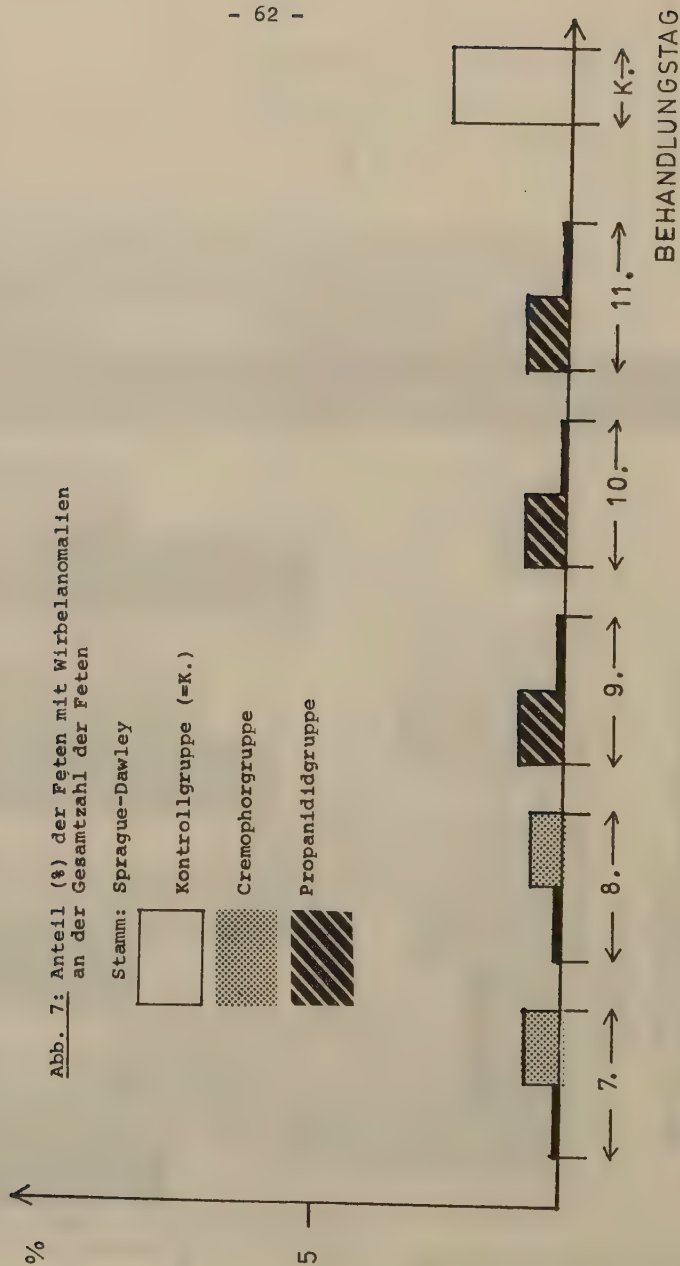


Abb. 8: Anteil (%) der Feten mit Wirbelanomalien
an der Gesamtzahl der Feten

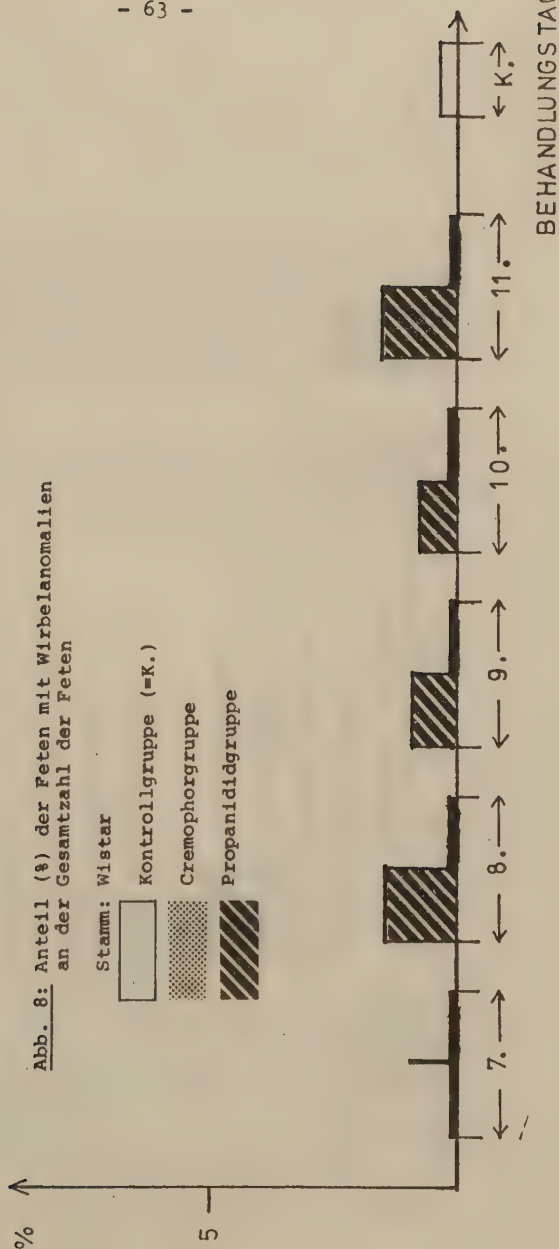


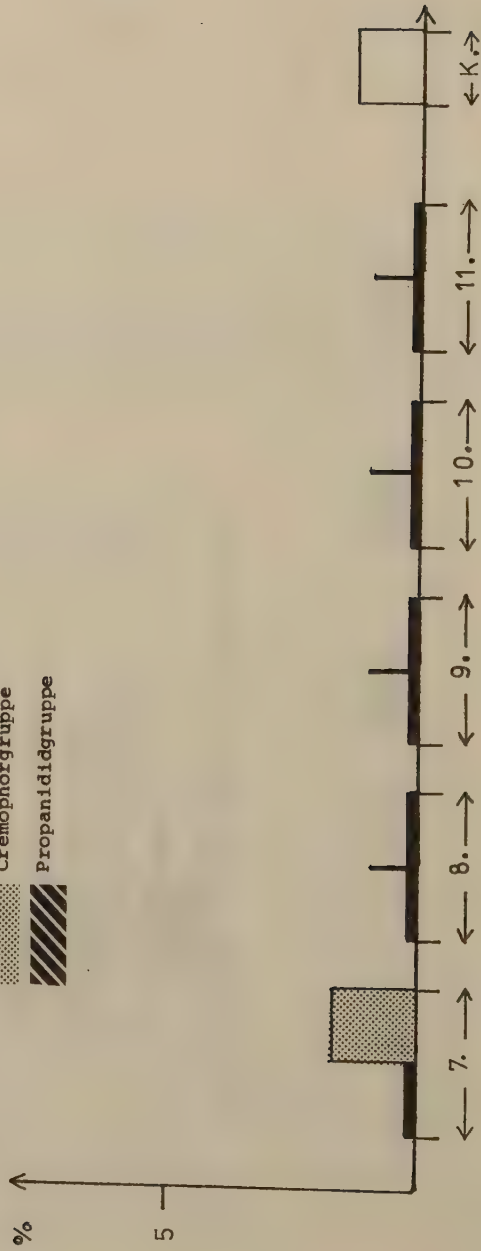
Abb. 9: Anteil (%) der Feten mit Rippenanomalien
an der Gesamtzahl der Feten

Stamm: Sprague-Dawley

Kontrollgruppe (=K.)

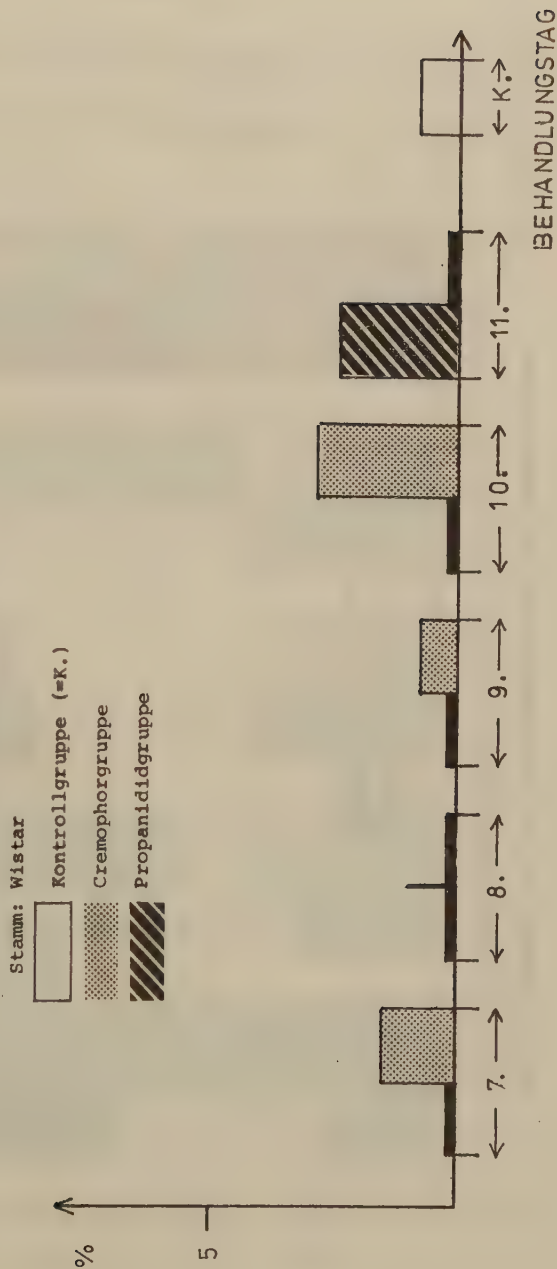
Cremophorgruppe

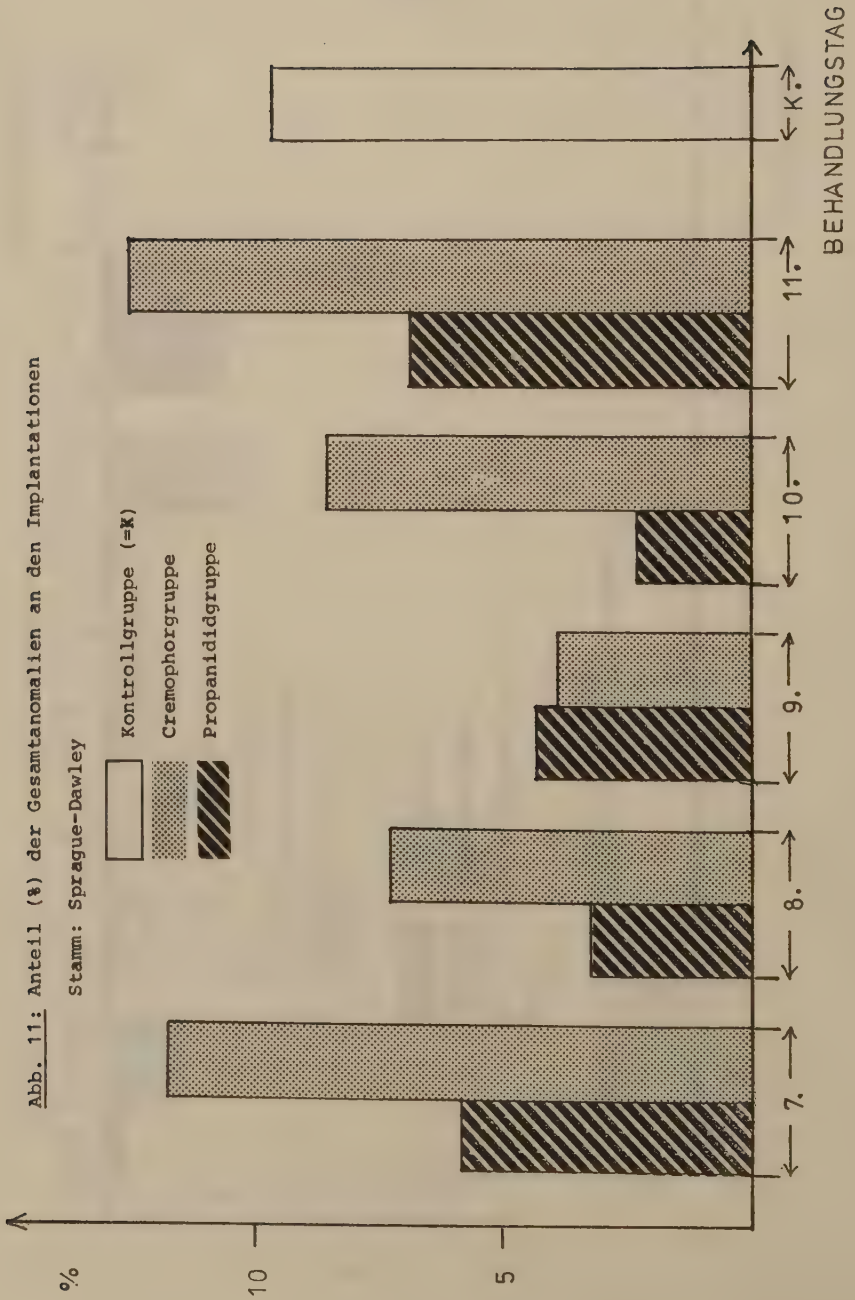
Propanididgruppe

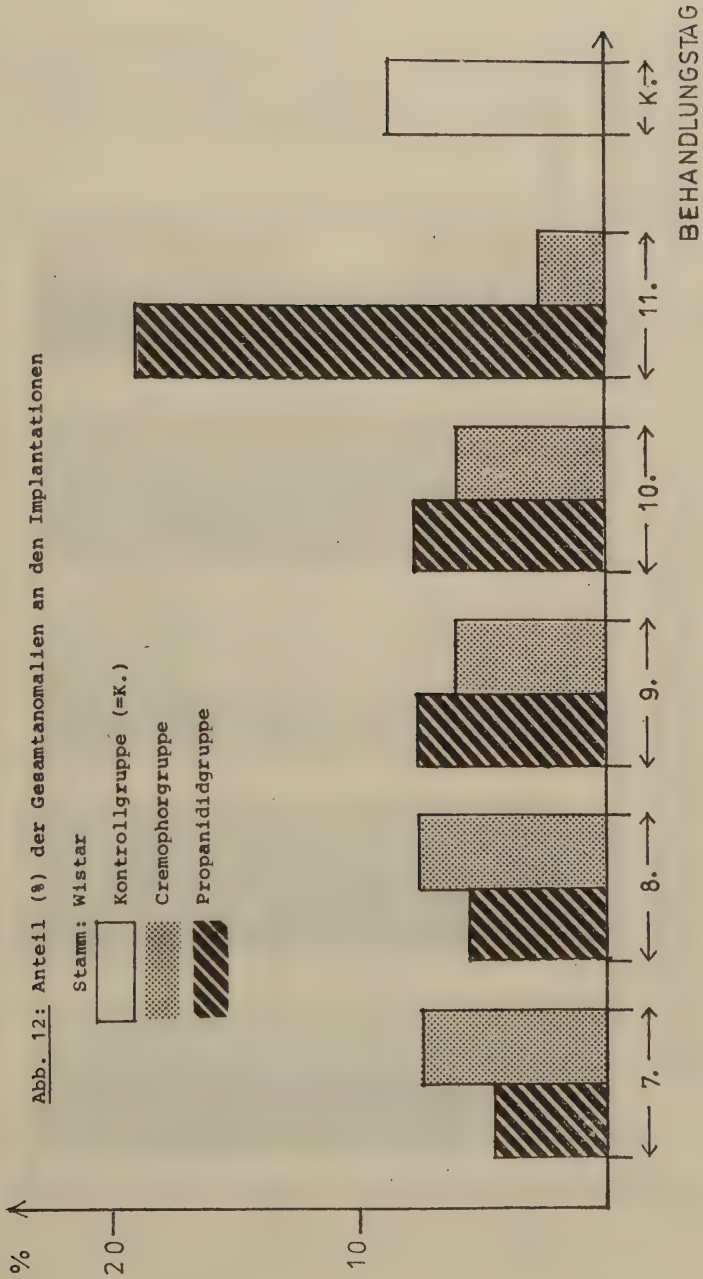


BEHANDLUNGSTAG

Abb. 10: Anteil (%) der Feten mit Rippenanomalien
an der Gesamtzahl der Feten







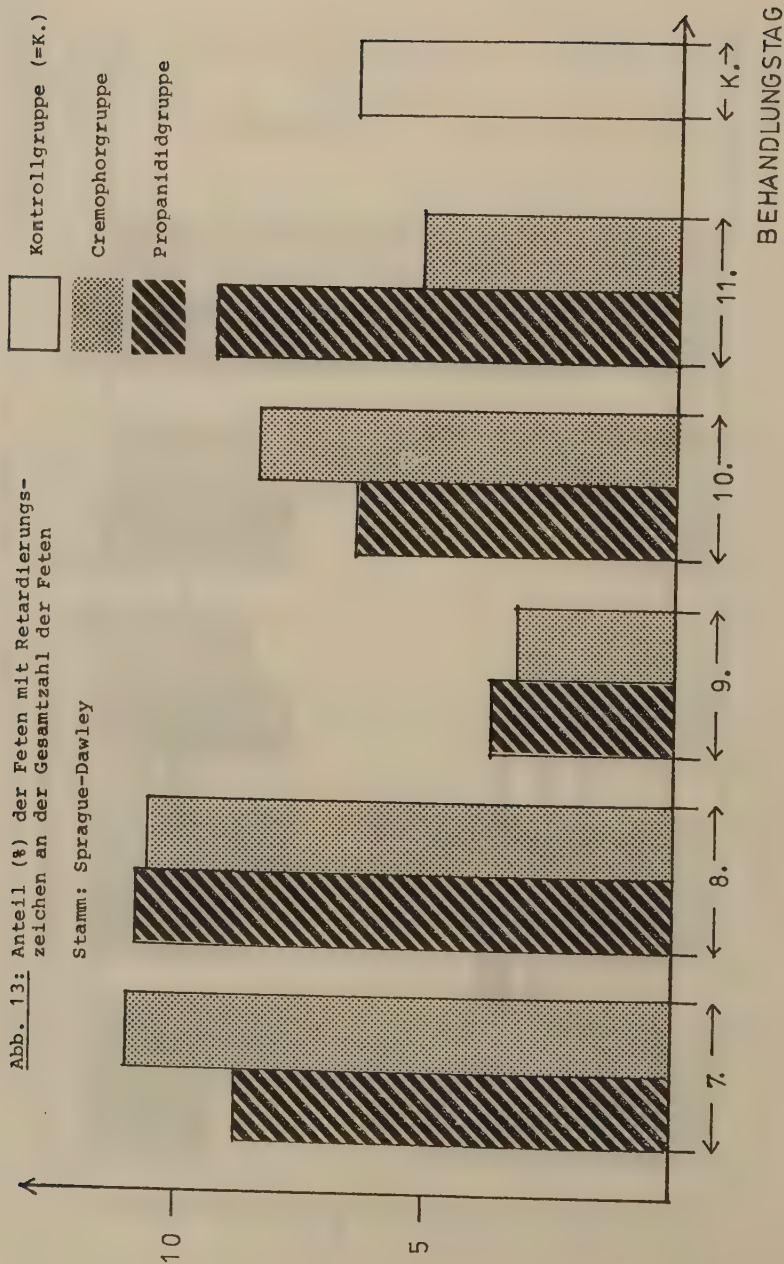


Abb. 14: Anteil (%) der Feten mit Retardierungs-
zeichen an der Gesamtzahl der Feten

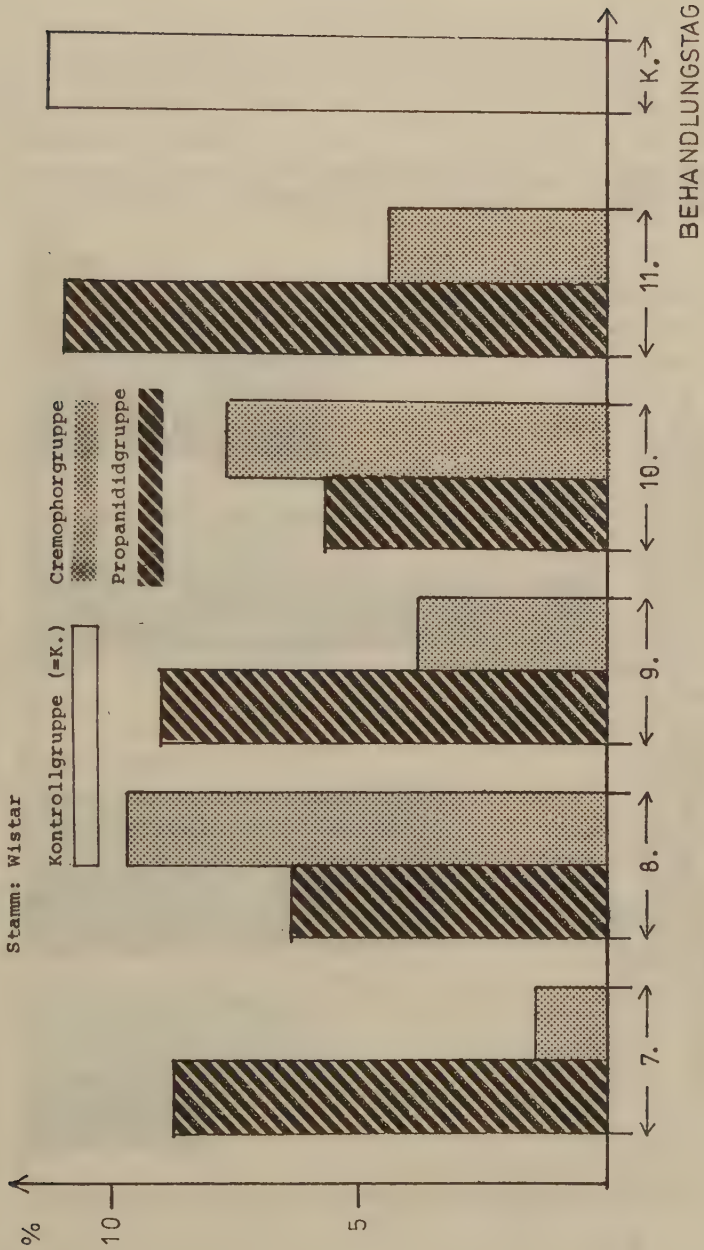
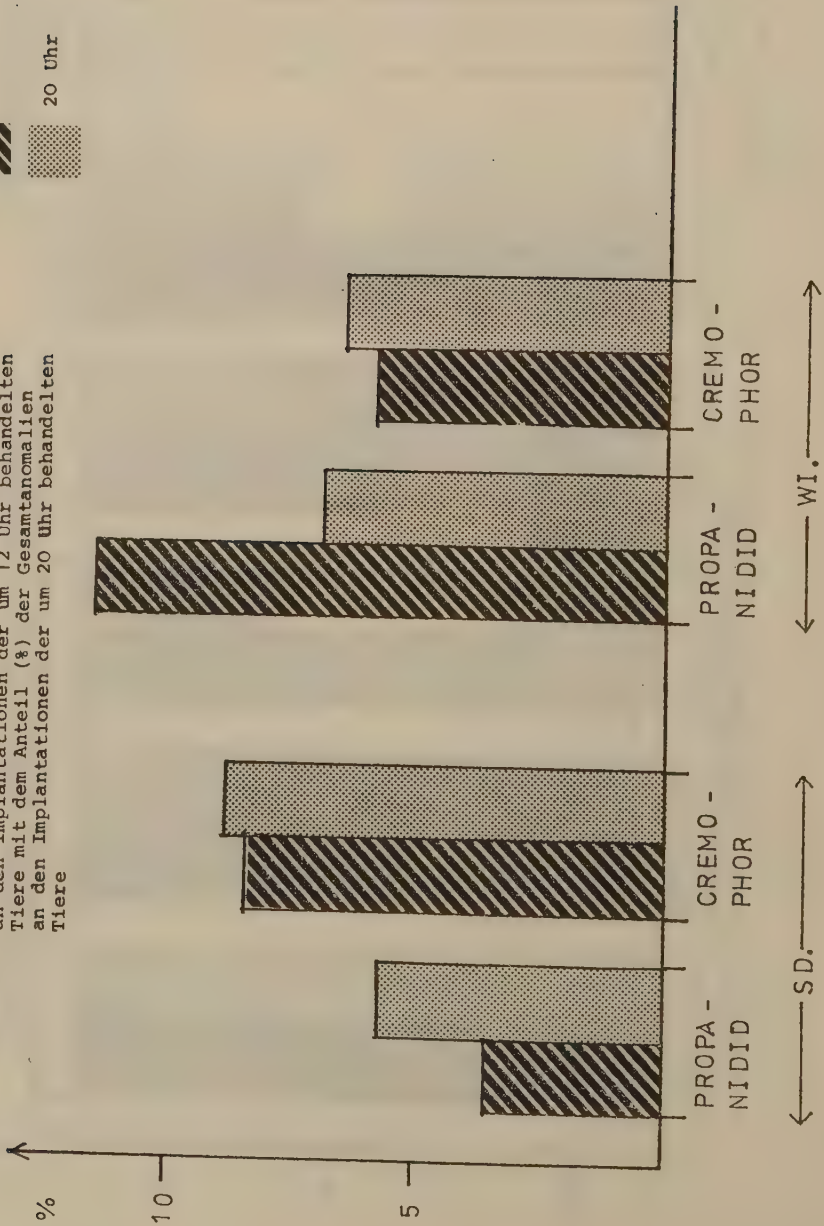




Abb. 15: Vergleich des Anteils (%) der Gesamtanomalien an den Implantationen der um 12 Uhr behandelten Tiere mit dem Anteil (%) der Gesamtanomalien an den Implantationen der um 20 Uhr behandelten Tiere



G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSEN, N. B.:
The Effect of CNS Depressants on Mitosis.
Acta anaesth. scand. Suppl. 22, 1 (1966)
2. BARRETT, A. M.:
The Effect of Housing Conditions and Simple Experimental
Procedures upon the Corticosterone Level in the Plasma
of Rats.
J. endocrin. 26, 97 (1963)
3. BROCK, N., v. KREYBIG, Th.:
Teratogenese als pharmakologisch toxikologisches Problem.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 655 (1964)
4. BROCK, N., v. KREYBIG, Th.:
Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener
Wirkungen von Arzneimitteln an der Laboratoriumsratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 249, 117
(1964)
5. CAVALLI-SFORZA, L.:
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969
6. CRARY, D. D.:
Modified Benzylalcohol Clearing of Alizarin Specimens
without Loss of Flexibility.
Stain Technol. 37, 124 (1962)

7. DOENICKE, A.:
Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotika.
Anaesth. Prax. 5, 17 (1970)
8. LORENZ, W., DOENICKE, A., FEIFEL, G., MESSMER, K., MEYER, R., BENESCH, L., BARTH, H., KUSCHE, J., HUTZEL, M., WERLE, E.:
Histamine-Release in Man by Propanidid (Epontol^R), Gelatine (Haemacel^R), Histalog, Pentagastrin and Insulin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 266, 396 (1970)
9. DOENICKE, A., GABANYI, D., LEMCKE, H., SCHÜRK-BULICH, M.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurz-wirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23, 108 (1974)
10. DOENICKE, A., LORENZ, W.:
Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen.
Anaesthesist 19, 413 (1970)
11. DOENICKE, A., LORENZ, W., BEIGL, R., BEZECNY, H., UHLIG, G., KALMAR, L., PRAETORIUS, B., MANN, G.:
Histamine-Release after Intravenous Application of Short-Acting Hypnotics. A Comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
12. DUDZIAK, R., RAFF, K. W.:
Über die Wirkung von Epontol auf die Coronardurchblutung und Hämodynamik des Hundeherzens.
Anaesthesist 20, 480 (1971)

13. FELIX, W., MATTES, P.:
Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamine.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.
355, 433 (1966)
14. FOOD and DRUG ADMINISTRATION:
Guidelines for Reproduction Studies for Safety
Evaluation of Drugs for Human Use.
US-FDA, Washington Jan. 1966
15. GOTTSCHESKI, G. H. M.:
Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der
teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den mensch-
lichen Embryo beitragen?
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 15, 97 (1965)
16. HAGEN, E. O.:
Drugs and Congenital Anomalies.
Lancet 1, 501 (1963)
17. LORENZ, W., DOENICKE, A., HALBACH, S., KRUMEY, L.,
WERLE, E.:
Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen
mit Propanidid (Epontol^R).
Klin. Wschr. 47, 154 (1969)
18. HENSCHEL, W. F., BUHR, G.:
Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-
Kurznaarkose.
Anaesth. Wiederbel. 4, 227 (1965)
19. HOTTINGER, A.:
Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht.
Schweiz. med. Wschr. 93, 201 (1963)

20. JANSSEN, P. A. J., NIEMEGEERS, C. J. E.,
SCHELLEKENS, K. H. L., LENAERTS, F. M.:
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazole-
5-carboxylate (R 16659)
a Potent Short-Acting and Relatively Atoxic Intravenous
Hypnotic Agent in Rats.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1234 (1971)
21. JOHNSTONE, M., BARRON, P. T.:
The Cardiovascular Effect of Propanidid.
Anaesthesia 23, 2 (1968)
22. v. KREYBIG, Th.:
Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid während der
embryonalen Entwicklungsphase der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.
252, 173 (1965)
23. KREYSZIG, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1972
24. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
25. LORENZ, W., DOENICKE, A., MEYER, R., REIMANN, H. J.,
KUSCHE, J., BARTH, H., GEESING, H., HUTZEL, M.,
WEISSENBACHER, B.:
Histamine-Release in Man by Propanidid and Thiopentone:
Pharmacological Effects and Clinical Consequences.
Brit. J. Anaesth. 44, 355 (1972)

26. LORKE, D.:
Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer
Wirkungen an der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.
246, 147 (1963)
27. LORENZ, W., MEYER, R., DOENICKE, A., SCHMAL, A.,
REIMANN, H. J., HUTZEL, M., WERLE, E.:
On the Species Specificity of the Histamine-Release from
Mast Cell Stores by Cremophor EL^R.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac.
269, 417 (1971)
28. SCHENK, H. D., SONNTAG, H., KETTLER, D., REGENSBURGER, D.,
DONATH, U., KOTSERONIS, J., BRETSCHNEIDER, H. J.:
Der Einfluß von Epontol^R auf den Sauerstoffverbrauch
des Herzens und die Hämodynamik beim Menschen.
Anaesthesist 23, 105 (1974)
29. SCHWIETZER, R.:
Das fehlerhafte Versuchstier.
Pharm. Ind. 32, 12 (1970)
30. SOGA, D., BEER, R., BADER, B., ANDRAE, J., GÖTZ, E.:
Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokard-
kontraktilität und Hämodynamik durch Propanidid beim
Menschen.
Anaesth. Wiederbel. 74, 78 (1973)
31. SZABO, K. T.:
Predictability of Pregnancy from Various Signs of
Mating in Mice and Rats.
Laboratory Animal Care 19, 822 (1965)

32. WIRTH, W., HOFFMEISTER, F.:

Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.

Anaesth. Wiederbel. 4, 17 (1965)

Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke danke ich für die
Überlassung des Themas und die stets hilfreiche Unter-
stützung bei der Bearbeitung

L E B E N S L A U F

Am 16. Dezember 1944 wurde ich, Egon Robert Schwarz, als Sohn des Tierarztes Dr. med. vet. Robert Schwarz und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Mühleck, in Ellwangen/Jagst geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Grundschule in Ellwangen/Jagst, anschliessend das Peutinger-Gymnasium in Ellwangen/Jagst, wo ich 1964 das Abitur ablegte.

Im April 1964 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München. 1969 schloß ich das Studium der Veterinärmedizin mit dem Staatsexamen ab.

Im April 1970 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München. Das Studium der Humanmedizin beendete ich im Juli 1975 mit dem Staatsexamen.

